

# **Synthese von 1,2,4-Oxadiazolen, Cyclooctinen und Studien zur Synthese nicht-symmetrischer partiell-fluorierter DNTT**

## **Dissertation**

zur Erlangung des  
Doktorgrades der Naturwissenschaften  
(Dr. rer. nat.)

dem Fachbereich Chemie  
der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

M. Sc.  
**Paul Nikodemiak**  
aus Arolsen

Marburg an der Lahn, 2019

Vom Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg  
(Hochschulkennziffer 1180)  
als Dissertation am \_\_.01.2019 angenommen.

Erstgutachter: Prof. Dr. U. Koert  
Zweitgutachter: Prof. Dr. E. Meggers

Eingereicht am: 11.01.2019  
Tag der mündlichen Prüfung: 25.03.2019

## Wissenschaftlicher Werdegang

### Publikationen

- C. Länger, J. Heep, **P. Nikodemiak**, T. Bohamud, P. Kirsten, U. Höfer, U. Koert, M. Dürr "Formation of Si/organic interfaces using alkyne-functionalized cyclooctynes—precursor-mediated adsorption of linear alkynes versus direct adsorption of cyclooctyne on Si(001)" *J. Phys.: Condens. Matter* **2019**, 31, 034001.
- T. Kurzawa, E. Kerste, **P. Nikodemiak**, D. Bothe, K. Harms, U. Koert "Stereoselective synthesis of the  $\beta$ -amino acid moiety of fijiolide A" *Eur. J. Org. Chem.* ASAP.
- **P. Nikodemiak**, U. Koert "Metal-Catalyzed Synthesis of Functionalized 1,2,4-Oxadiazoles from Silyl Nitronates and Nitriles" *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1708–1716.
- N. Münster, **P. Nikodemiak**, U. Koert "Chemoselective Layer-by-Layer Approach Utilizing Click Reactions with Ethynylcyclooctynes and Diazides" *Org. Lett.* **2016**, 18, 4296–4299.
- S. E. Walker, C. J. C. Lamp, N. A. Beattie, **P. Nikodemiak**, A.-L. Lee "Oxidative Heck desymmetrisation of 2,2-disubstituted cyclopentene-1,3-diones" *Chem. Commun.* **2015**, 51, 4089–4092.

Die vorliegende Arbeit wurde am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg  
unter der Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Ulrich Koert

in der Zeit von November 2015 bis Januar 2019 angefertigt.

## **Danksagung**





*Meiner Familie gewidmet*

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
Abstract .....	VI
A-I Einleitung zur Chemie von Oxadiazolen und Nitronaten.....	1
1 – Oxadiazole: Ihr Vorkommen in der Natur und als Therapeutika .....	1
2 – Materialwissenschaftliche Relevanz von 1,2,4-Oxadiazolen .....	3
3 – Synthesemethoden zur Darstellung von 1,2,4-Oxadiazolen .....	5
4 – Eigenschaften von Alkyl- und Silyl-Nitronaten .....	7
5 – Synthetische Zugänge zu azyklischen und zyklischen Alkylnitronaten .....	8
6 – Synthetische Zugänge zu Silylnitronaten .....	12
A-II Zielsetzung .....	14
A-III Ergebnisse und Diskussion.....	15
1 – Studien vinyloger Silylnitronate als Nukleophile in Additionsreaktionen.....	15
2 – Studien zur gezielten Synthese von 1,2,4-Oxadiazolen .....	18
3 – Einfluss funktioneller Gruppen am Nitril auf die Cycloadduktbildung.....	22
4 – Variation der Substituenten des Silylnitronats .....	24
5 – Untersuchungen zum mechanistischen Ablauf der Cycloaddition .....	28
A-IV Zusammenfassung und Ausblick .....	31
B-I Einleitung zur Synthese von Cyclooctinen .....	34
1 – Synthesemethoden zur Darstellung von Cyclooctinen .....	34
2 – Unterschiedliche Einflüsse zur Aktivierung des Cyclooctins .....	36
3 – Eigenschaften der Si(001)-Oberfläche und die Adsorption von organischen Molekülen...	37
4 – Vorarbeiten zur Funktionalisierung von Si(001) mit organischen Molekülen .....	40
B-II Zielsetzung .....	42
B-III Ergebnisse und Diskussion.....	44
1 – Vorarbeiten zur Synthese des <i>bis</i> -Alkins <b>4</b> .....	44
2 – Studien zum Aufbau von „Multilagen“ in Lösung .....	45

3 – Adsorptionsverhalten des <i>bis</i> -Alkins <b>4</b> auf Si(001) .....	49
4 – Synthese weiterer Cyclooctin-Derivate .....	51
Syntheseplanung der Cyclooctin-Derivate <b>118</b> und <b>119</b> .....	51
B-IV Zusammenfassung und Ausblick .....	56
C-I Einleitung zu polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen .....	59
1 – Strukturmotive zur Modifikation der physikalischen Eigenschaften .....	60
2 – Eigenschaften und Synthesen von Pentacenen .....	61
3 – Eigenschaften und Synthese fluorierter Pentacene .....	63
4 – Eigenschaften und Synthese von DNTTs .....	65
C-II Zielsetzung .....	69
C-III Syntheseplanung .....	71
C-IV Ergebnisse und Diskussion .....	73
1 – Synthese des nicht-fluorierten Naphthalins <b>193</b> .....	73
2 – Synthese des fluorierten-Naphthalins <b>207</b> .....	74
3 – Verknüpfung der Naphthalinderivate .....	87
4 – Synthese des Tetrafluornaphthalins <b>250</b> .....	90
C-V Zusammenfassung und Ausblick .....	93
Experimentalteil .....	96
A-V Synthesevorschriften zur Darstellung von 1,2,4-Oxadiazolen .....	99
B-V Synthesevorschriften zur Darstellung funktionalisierter Cyclooctine .....	145
C-VI Synthesevorschriften zur Darstellung von Naphthalinderivaten .....	175
Literaturverzeichnis .....	197

## Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl	DIBONE	4-Dibenzocyclooctinon
AIBN	Azobis(isobutyronitril)	DIFO	Difluorocyclooctin
AMPA	$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid	DMAc	N,N-Dimethylacetamid
APCI	Chemische Ionisation bei Atmosphärendruck	DMDS	Dimethyldisulfid
Ar	Aryl	DMF	N,N-Dimethylformamid
aq.	wässrig	DMI	1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon
BCN	Bizylo[6.1.0]nonin	DMP	Dess-Martin-Periodinan
Bn	Benzyl	DMPU	Dimethylpropylenharnstoff
Boc	tert-Butyloxycarbonyl	DMSO	Dimethylsulfoxid
Bu	Butyl	DNA	Desoxyribonukleinsäure
br	Breit (IR)	DNTT	Dinaphtho-[2,3-b:2',3'-f]thiopheno[3,2-b]thiophen
calc.	berechnet	dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphano)ferrocen
CAN	Cer(IV)-ammoniumnitrat	E	entgegen
COD	1,5-Cyclooctadien	E <sup>+</sup>	Elektrophil
CuAAC	copper(I)-catalysed azide-alkyne cycloaddition	ee	Enantiomerenüberschuss
CuTC	Kupfer(I)-thiophen-2-carbonsäure	EI	Elektronenstoßionisation
CDI	N,N-Carbonyldiimidazol	eq	Äquivalente
Cp*	Pentamethylcyclopentadienyl	EDG	electron-donating group
d	Dublett (NMR)	ESI	Elektronensprayionisation
dr	Diastereomerenverhältnis	esp	3,3'-(1,3-phenylene)bis(2,2-dimethylpropanoic acid)
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan	Et	Ethyl
DAT	Dopamintransporter	et al.	et alii (und andere)
dba	Dibenzylidenaceton	EWG	electron-withdrawing group
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	FE	ferroelektronische Eigenschaften
DIAD	Diisopropylazodicarbonsäureester	GC	Gaschromatographie

# Abkürzungsverzeichnis

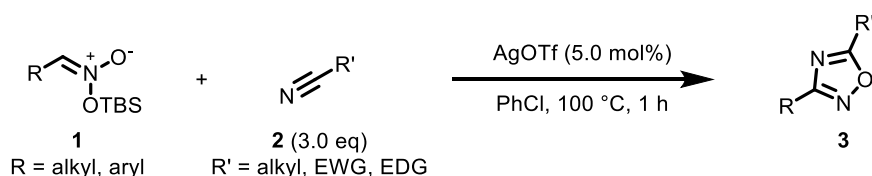
GC/MS	Gaschromatographie mit gekoppelter Massenspektrometrie	NFSI	<i>N</i> -Fluorophenylsulfonimid
	2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-		
HBTU	tetramethyluronium-hexafluorophosphat	NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
HOMO	<i>highest occupied molecular orbital</i>	<i>o</i>	<i>ortho</i>
HRMS	hochaufgelöste Massenspektrometrie	OFET	organischer Feldeffekt-Transistor
<i>i</i>	<i>iso</i>	OLED	organische Licht-emittierende Diode
IR	Infrarotspektroskopie	OPV	organische Photovoltaik
LbL	<i>Layer-by-Layer</i>	<i>p</i>	<i>para</i>
LC	Flüssigkristall	<i>p</i> -ABSA	<i>p</i> -Acetamidobenzensulfonylazid
LDA	Lithiumdiisopropylamid	PA	Polyacetylen
LUMO	<i>lowest unoccupied molecular orbital</i>	PAK	polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe
<i>m</i>	<i>meta</i>	PCC	Pyridiniumchlorochromat
m	Mittel (IR)	PEN	Pentacen
m	Multiplett (NMR)	PF	Polyfluoren
M	molar (mol L <sup>-1</sup> )	Ph	Phenyl
M	molare Masse	PHOLED	phosphoreszierende OLED
m.p.	Schmelzpunkt	pin	Pinakol
<i>m/z</i>	Masse/Ladung	ppm	<i>parts per million</i>
Me	Methyl	PPP	Poly- <i>para</i> -phenylen
Mes	Mesityl (1,3,5-Trimethylphenyl)	Pr	Propyl
MMTS	<i>S</i> -Methylthiomethansulfonsäure	PT	Polythiophen
MOM	Methoxymethyl	PTCDA	3,4,9,10-Perylentetracarbonsäure dianhydrid
Ms	Methansulfonyl	py.	Pyridin
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether	q	Quartett (NMR)
NMR	Kernresonanzspektroskopie	quant	quantitativ
<i>n</i>	unverzweigte Kette	R	organischer Rest
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid	R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid	rt	Raumtemperatur

---

s	Stark (IR)
s	Singulett (NMR)
sat.	gesättigt
SPAAC	<i>strain-promoted alkyne-azide cycloaddition</i>
STM	Rastertunnelmikroskop
t	<i>tert</i> /tertiär
t	Triplett (NMR)
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Dünnschichtchromatographie
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> - Tetramethylethylendiamin
TMP	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin
TMS	Trimethylsilyl
Trt	Triphenylmethyl
Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonyl
UHP	Wasserstoffperoxid-Harnstoff Addukt
UV-Vis	<i>ultraviolet-visible</i>
w	Schwach (IR)
X	undefinierte Atomgruppe
XPS	Röntgenphotoelektronen- spektroskopie
Z	zusammen
ZAP-70	<i>zeta-chain-associated protein kinase 70</i>
ρ	Dichte
δ	chemische Verschiebung

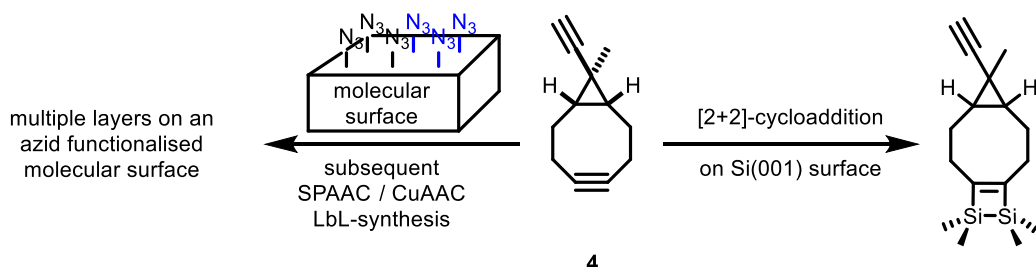
## Abstract

In the first part of this thesis, a novel cycloaddition towards 1,2,4-oxadiazoles **3** is described. The cycloaddition is catalysed by silver triflate using various silyl nitronates **1** and nitriles **2** (Scheme 1). A variety of functional groups on the nitrile is tolerated. Using alkenyl and aryl silyl nitronates the method can be employed successfully, while unactivated alkyl silyl nitronates are less efficient. Mechanistic studies were performed and suggest an elimination of *tert*-butyl(dimethyl)silanol (TBSOH) after the cycloaddition and without interconversion into the respective nitrile oxide. The described method was successfully applied to the synthesis of a precursor for the drug Ataluren.



Scheme 1: Synthesis of 1,2,4-oxadiazoles **3** from silyl nitronates **1** and nitriles **2** by silver triflate catalysis.

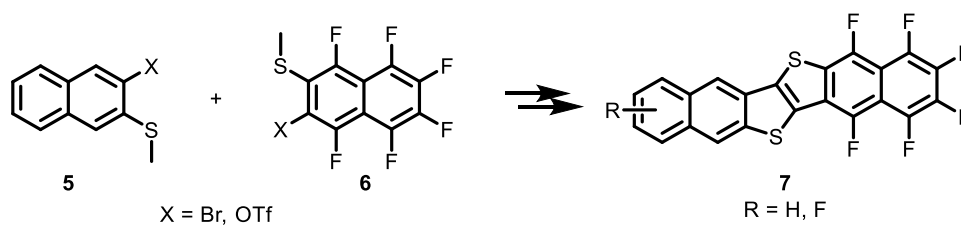
In the second part of the thesis, the synthesis of different cyclooctynes is described. Ethynylcyclooctyne **4** and a diazide were applied for a chemoselective sequence of strain-promoted azide-alkyne cycloaddition (SPAAC) and copper(I)-catalysed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) on a cholic acid-derived triazide molecular surface material (Scheme 2). Chemoselectivity was achieved balancing three factors: Copper-catalysis / ring strain / steric shielding. Further investigation on Si(001) by means of x-ray photoelectron spectroscopy (XPS) and scanning tunneling microscopy (STM) indicate a chemoselective adsorption via a [2+2]-cycloaddition of cyclooctyne without side reactions of the ethynyl group.



Scheme 2: Synthesis of well-defined multiple layers on an azide-functionalised molecular surface (left) and [2+2]-cycloaddition on Si(001) of ethynylcyclooctyne **4** (right).



In the third part of the thesis, studies towards the synthesis of symmetrical and non-symmetrical fluorinated DNTT derivatives **7** are presented (Scheme 3). The synthesis of non-fluorinated naphthalene **5** was achieved successfully. Towards the studies of fluorinated naphthalene **6** a variety of different partially-fluorinated naphthalene patterns were synthesised and characterised. During the studies the synthesis of hexafluoronaphthalene **6** was achieved. First insights towards the coupling of naphthalene derivatives **5** and **6** using *Stille*- and *Liebeskind*-cross-coupling were gathered.



Scheme 3: Studies towards the synthesis of symmetrically and asymmetrically fluorinated DNTT derivatives **7**.



## A-I Einleitung zur Chemie von Oxadiazolen und Nitronaten

### 1 – Oxadiazole: Ihr Vorkommen in der Natur und als Therapeutika

Oxadiazole gehören zur Klasse der Heteroaromaten und sind aufgrund struktureller Ähnlichkeiten zu Bestandteilen des biologischen Systems, wie beispielsweise der DNA oder Hormonen, ein essenzieller Bestandteil vieler biologisch aktiver Substanzen und Medikamente.<sup>[1]</sup> Das aromatische fünfring-System des Oxadiazols **8** ist hierbei sowohl von synthetischem, als auch von pharmakologischem Interesse.<sup>[2]</sup> Dem 1,2,4-Oxadiazol kommt innerhalb der Oxadiazole eine besondere Wichtigkeit zu.<sup>[3]</sup> Neben dem 1,2,4-Oxadiazol sind drei weitere Isomere bekannt, welche mit Ausnahme des 1,2,3-Oxadiazols stabil sind (Abbildung 1).<sup>[4]</sup>

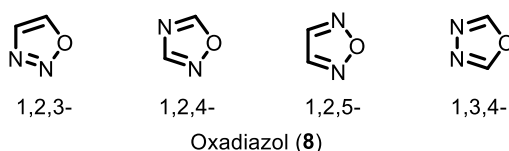


Abbildung 1: Vier Isomere des Oxadiazols **8**.<sup>[5]</sup>

1,2,4-Oxadiazole dienen als Bioisostere für Amide und Ester und zeigen beispielsweise bei einem Tyrosinkinase ZAP-70-Inhibitor eine 200–400-fach gesteigerte Aktivität im direkten Vergleich zum ursprünglichen, auf einer monophosphorylierten Tetrapeptidsequenz basierenden Wirkstoff. Zusätzlich weisen sie eine mehr als das 500-fache erhöhte Selektivität auf.<sup>[6]</sup> Vor allem peptidbasierte bioaktive Stoffe finden ein großes Anwendungsspektrum im biologischen System, beispielsweise als Hormone, Neurotransmitter oder Enzyminhibitoren. Ihre klinische Anwendung wird jedoch vom hydrolytischen Abbau durch Peptidasen stark eingeschränkt. Eine Substitution der Amidbindung im Peptid durch ein Oxadiazol kann diesem Abbau entgegenwirken, was die hydrolytische und metabolische Stabilität der Wirkstoffe drastisch erhöht.<sup>[2,7]</sup>

Naturstoffe, welche das 1,2,4-Oxadiazol-Strukturmotiv aufweisen, sind nur in geringer Zahl bekannt. Als Beispiele hierfür können Phidiandin A und B (**9a** und **9b**, Abbildung 2) angeführt werden. Diese wurden von *Carbone et al.* aus der Seeschnegengattung *Phidiana militaris* isoliert.<sup>[8]</sup> Diese Alkaloide wirken als selektive Inhibitoren für den Dopamin-Rezeptor DAT, sowie als partielle Agonisten für  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren.<sup>[9]</sup> Ein weiteres, entfernteres, Beispiel ist die Quisqualsäure (**10**, Abbildung 2), welche aus den Samen der *Quisqualis indica* und *Quisqualis fructus* gewonnen werden konnten. Sie wirkt als starker Agonist von Glutamat- und AMPA-Rezeptoren.<sup>[10]</sup>

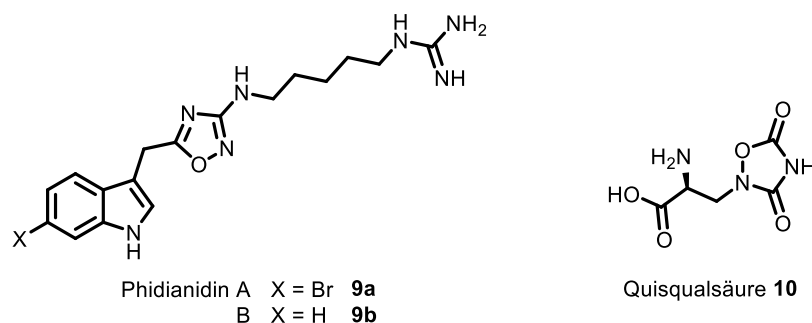


Abbildung 2: Naturstoffe Phidianidin A und B (**9a** und **9b**) sowie Quisqualsäure (**10**), die einen 1,2,4-Oxadiazolkern aufweisen.<sup>[2]</sup>

In der synthetischen medizinischen Chemie finden 1,2,4-Oxadiazole ihre Anwendung in Form von Krebsmedikamenten. Diese Krankheit basiert auf der unkontrollierten Wucherung von krankhaftem Gewebe, welche sich in Tumoren manifestiert und zur Bildung von Metastasen im Körper neigt.<sup>[2]</sup> Somit ist die Entwicklung von Wirkstoffen, welche den programmierten Zelltod, die sogenannte Apoptose, in entsprechenden Zelllinien auslösen, ein wichtiger Bestandteil der Krebsforschung. Zu diesem Zweck ist eine Reihe Apoptose-induzierender Oxadiazol-Derivate, wie beispielsweise Chlorthiophen **11**, bekannt (Abbildung 3).<sup>[11–13]</sup> Ergänzend wurde die Wirkung der 1,2,4-Oxadiazol-5-carboxamide als Glycogen-Synthetase-Inhibitor getestet, welcher als Regulator der Zellproliferation eine Rolle spielt.<sup>[12]</sup>

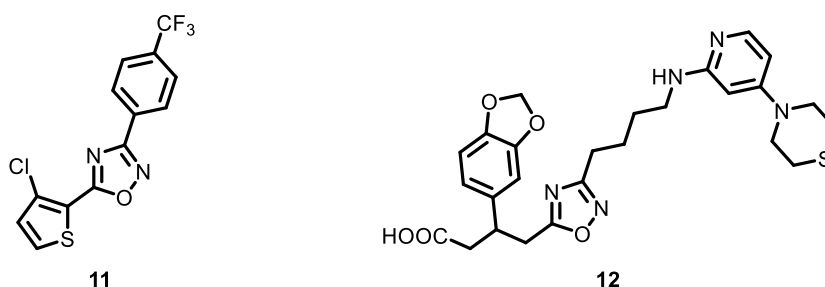


Abbildung 3: Krebsmedikamente mit 1,2,4-Oxadiazolkern. Chlorthiophen **11** induziert Apoptose,<sup>[11]</sup> das Peptidanalogue **12** inhibiert den Integrin- $\alpha_v\beta_3$ -Rezeptor und damit die Angiogenese.<sup>[13]</sup>

Eine alternative Herangehensweise zur Bekämpfung von Krebserkrankungen ist die Inhibierung von Prozessen, wie der Angiogenese, die beim Wachstum von Tumoren von Bedeutung sind. Hierbei spielt der Integrin  $\alpha_v\beta_3$ -Rezeptor eine wichtige Rolle, welcher sich auf der Oberfläche von Tumorzellen befindet und selektiv eine Arg-Gly-Asn-Peptidsequenz bindet. Ein entsprechender Antagonist kann somit die Angiogenese des Tumors hemmen. Ein auf 1,2,4-Oxadiazol basierendes Peptidanalogue **12** (Abbildung 3) wurde von *Norring et al.* getestet.<sup>[13]</sup> Außerdem wurde die Wirksamkeit von 1,2,4-Oxadiazol-Derivaten in verschiedenen biologischen Systemen zur

Behandlung unterschiedlicher Krankheiten getestet, sowohl als Analoga zu wirksamen Peptiden als auch als eigenständiges Medikament.

Weitere Bereiche in denen 1,2,4-Oxadiazol-basierte Wirkstoffe ihre Anwendung finden sind beispielsweise als Antikonvulsiva,<sup>[14]</sup> Antiinflammatorika,<sup>[15]</sup> Insektizide<sup>[16]</sup> und als Wachstumsregulatoren für Pflanzen.<sup>[17]</sup> Eine Vielzahl dieser Wirkstoffe ist auf dem Markt erhältlich. Eine kleine Auswahl an Medikamenten sind beispielsweise, der Muskarin Rezeptor Agonist **13** in der Behandlung von Alzheimer,<sup>[18]</sup> Ataluren™ (**14**) gegen Muskeldystrophie des Typs Duchenne,<sup>[19]</sup> sowie das Anästhetikum **15a** (Irrigor™, Abbildung 4) als auch Antitussivum **15b** (Libexin™), welche zur selben Substanzklasse wie Oxolamine (Perebron™), das erste auf dem Markt erhältliche 1,2,4-Oxadiazol basierte Medikament, gehören.<sup>[5]</sup>

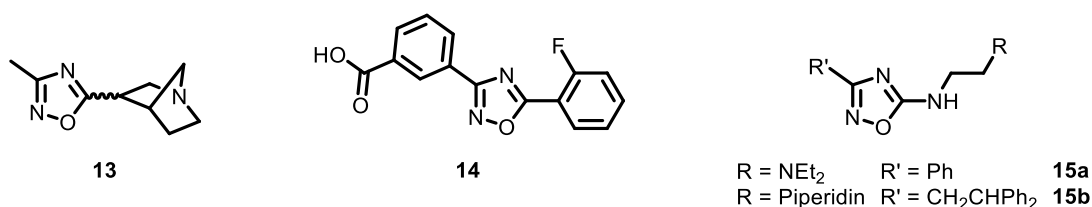


Abbildung 4: Beispiele von Medikamenten, die einen 1,2,4-Oxadiazolring enthalten:

Muskarin-Rezeptor-Agonist **13** – Muskeldystrophie des Typs Duchenne und andere genetische Erkrankungen; Ataluren™ (**14**) – Anästhetikum **15a** und Antitussivum **15b**.

## 2 – Materialwissenschaftliche Relevanz von 1,2,4-Oxadiazolen

Neben der Anwendung als Pharmazeutika finden 1,2,4-Oxadiazole auch im materialwissenschaftlichen Kontext Anwendung. Das Strukturmotiv wird beispielsweise in der Forschung bezüglich seiner Eigenschaft als Bestandteil von Flüssigkristallen (liquid crystals; LC), funktionaler Salze, Sensoren sowie Licht emittierender Materialien untersucht. Das hohe Interesse an diesem Strukturmotiv obliegt, neben den ferroelektronischen Eigenschaften (FE),<sup>[20]</sup> dem polaren Wechsel nematischer Phasen und des starken latenten O–N-Dipolmoments, welches einen größeren Temperaturbereich der Mesophase erlaubt.<sup>[21]</sup> Bezüglich des Moleküldesigns ist auffällig, dass Oxadiazole aufgrund ihrer erhöhten Bindungswinkel, verglichen mit 1,3-Phenyl-Gruppen, weder in das lineare noch klassisch gebogene Motiv fallen und als Grenzfall gesehen werden.<sup>[22]</sup> Außerdem ist ersichtlich, dass besonders 1,2,4-Oxadiazole nicht symmetrische Zielstrukturen zur Folge haben. Untersuchungen zeigten, dass hierbei der heteroaromatische Kern die ferroelektrischen Eigenschaften stark beeinflusst.<sup>[23]</sup> Außerdem bewirkt eine Änderung des Zyklus zusätzliche Veränderungen der physikalischen Eigenschaften

der LC, wie beispielsweise eine Erhöhung der Polarisierbarkeit oder eine Temperaturabhängigkeit (Abbildung 5).<sup>[24]</sup>

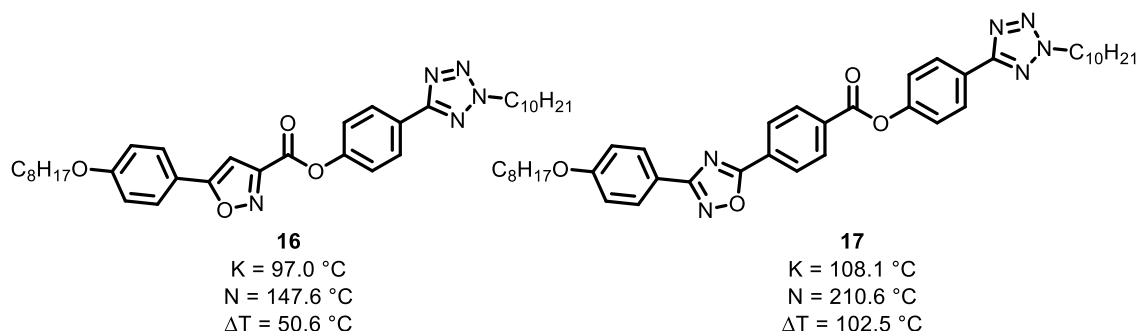


Abbildung 5: Um den Heterozyklus (Isoxazol **16** und Oxadiazol **17**) nicht-symmetrische und gebogene LCs.<sup>[24]</sup> K = Temperatur der kristallinen Phase; N = Temperatur der nematischen Phase; ΔT = Temperatur zwischen dem Phasentransfer.

Neben den klassischen  $\pi$ -konjugierten Materialien werden diese zur Verwendung in optoelektronischen Geräten, wie organische Licht-emittierende Dioden (OLEDs), organische Feldeffekt-Transistoren (OFETs) und organische Photovoltaikzellen (OPV) untersucht. Bisher sind hauptsächlich symmetrische Einheiten, in denen Carbazole, Naphthaline, Pentacene sowie Thiophene Gegenstand der organischen Halbleiterforschung. Aus dem Grund der Asymmetrie sind neue Materialien, die  $\pi$ -konjugierte 1,2,4-Oxadiazol-Einheiten aufweisen, von besonderem Interesse. Bei der Verwendung der Isomere des Oxadiazols (1,2,5-, 1,2,4- und 1,3,4-Isomer) können strukturelle Vergleiche mit disubstituierten Phenylringen (*ortho*, *meta* und *para*; Abbildung 6) hergestellt werden. Eine *meta*-Verknüpfung zeigt sowohl einen Einfluss auf die Elektronen-Delokalisation als auch die Konjugation, welches in der Folge zu einer erhöhten ersten Singulett- (S1) und ersten Triplett-Energie (T1) führt und somit als geeignetes Material für phosphoreszierende OLEDs (PHOLEDs) ist.<sup>[25]</sup>

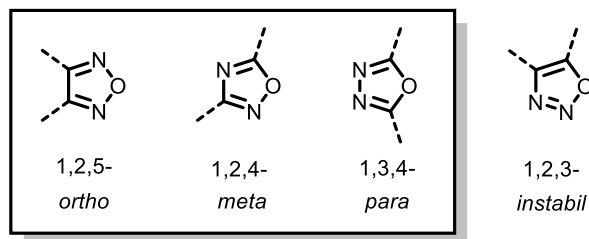


Abbildung 6: Vier Isomere des Oxadiazols und deren struktureller Vergleich mit disubstituierten Phenylringen.<sup>[25]</sup>

Ein weiteres Beispiel für die Verwendung von 1,2,4-Oxadiazolen sind Polymere. Diese Polymere werden in OLEDs verwendet und dienen als Donor-Akzeptor-Donor-Monomere, welche sowohl

den Elektronentransport als auch die Vermeidung von Elektronenlöchern (*p*- und *n*-Halbleiter) inkorporieren (Abbildung 7). Optische Messungen der Polymere zeigten, dass die Bandlücke bei 3.10 und 2.72 eV (**18** und **19**) liegt und eine tief-blaue Emission in Chloroform im Dünnschicht erreicht wird. Allerdings wiesen diese Polymere vernachlässigbare elektroluminiszierende Eigenschaften auf.<sup>[26]</sup>

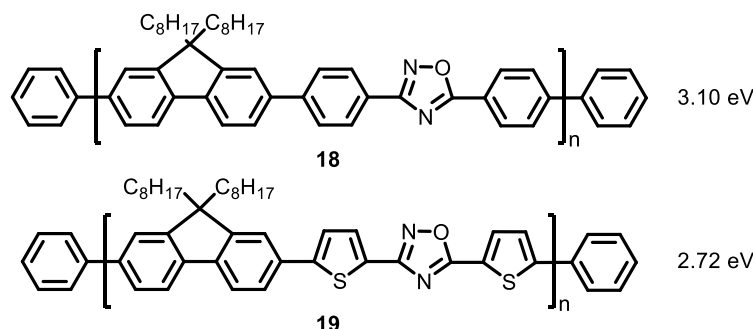


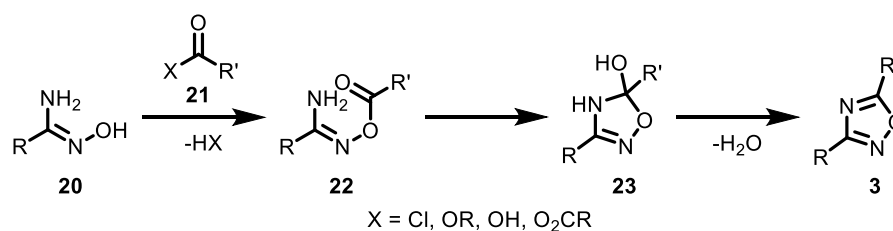
Abbildung 7: 1,2,4-Oxadiazol-basierte Polymere als Anwendung für OLEDs.<sup>[26]</sup>

### 3 – Synthesemethoden zur Darstellung von 1,2,4-Oxadiazolen

Die herkömmliche Synthese von 1,2,4-Oxadiazolen wird von zwei grundsätzlichen mechanistischen Herangehensweisen dominiert. Diese machen in unterschiedlichen Variationen rund 95% der bisher bekannten Synthesen besagter Heterozyklen aus. Die Synthese erfolgt entweder über die Kondensation von Aminoxyminen mit Carbonsäure-Derivaten (**A**) oder über eine dipolare [3+2]-Cycloaddition von Nitriloxiden mit Nitrilen (**B**).<sup>[2,27]</sup>

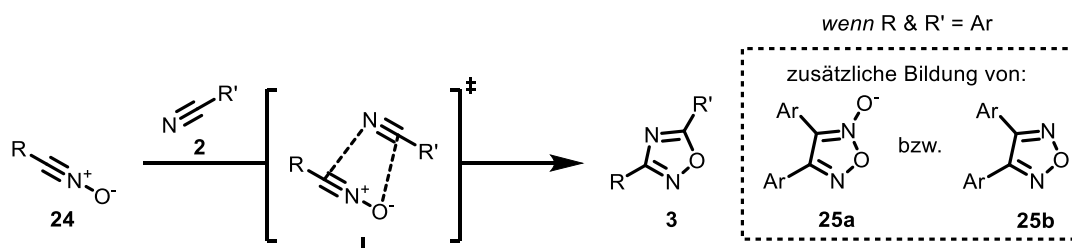
#### Kondensation von Aminoxyminen mit Carbonsäure-Derivaten (A)

Diese am häufigsten verwendete Methode verläuft über eine isolierbare Zwischenstufe, welche im ersten Schritt die O-Acylierung des Aminoxymins **20** beinhaltet (Schema 1). Diese Acylierung geschieht üblicherweise durch eine Aktivierung der Säurefunktion **21**. Die kann mittels vorangestellter Generierung eines Säurechlorids, oder der *in situ* Aktivierung zum Aktivester, mit beispielsweise *N,N*-Carbonyldiimidazol (CDI) erfolgen, womit die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt werden kann.<sup>[2]</sup> Der darauffolgende Schritt beinhaltet den intramolekularen Ringschluss zum 1,2,4-Oxadiazol **3**, welcher mechanistisch über die Ausbildung einer Halbaminale-Substruktur **23** verläuft. Die Reaktion findet meist durch thermische Aktivierung bei Temperaturen von über 100 °C statt, wobei ein nukleophiler Angriff des Amins auf die Carbonylgruppe erfolgt und sich das 1,2,4-Oxadiazol unter Kondensation ausbildet. Zur Verkürzung der Reaktionszeit kann die Reaktion unter Verwendung eines Mikrowellen-Reaktors erfolgen.<sup>[27]</sup>

Schema 1: Kondensation von Aminoximen **20** mit Carbonsäure-Derivaten **21** zum 1,2,4-Oxadiazol **3**.<sup>[5]</sup>

### Dipolare [3+2]-Cycloaddition von Nitriloxiden mit Nitrilen (B)

Diese Methode verläuft, wie die zuvor beschriebene Synthesemethode, ebenfalls über die Vorstufe des Oxims, welches durch Zugabe von *p*-TsOH und einer *Lewis*-Säure, wie beispielsweise Zinkchlorid, in das entsprechende Nitriloxid **24** überführt wird. Der hierbei entstehende Zink-Ammoniak-Komplex dient als Abgangsgruppe, allerdings wird hierbei ebenfalls vermutet, dass Zinkchlorid die polare [3+2]-Cycloadditionsreaktion zu katalysieren vermag (Schema 2).<sup>[2,28]</sup>

Schema 2: Dipolare [3+2]-Cycloaddition von Nitriloxiden **24** mit Nitrilen **2** zu 1,2,4-Oxadiazolen **3**.<sup>[28]</sup>

Werden bei der dipolaren [3+2]-Cycloaddition eine Kombination aus Benzonitriloxid und einem aromatischen Nitril verwendet, bildet sich neben dem gewünschten 1,2,4-Oxadiazol **3** das Furoxan **25a** und 1,2,5-Oxadiazol **25b** aus. Weiterhin wurde in der Literatur beobachtet, dass elektronenziehende Substituenten am Nitril die Reaktion beschleunigen, während elektronendonierende Substituenten die Reaktionsgeschwindigkeit beeinträchtigen.<sup>[5]</sup>



## 4 – Eigenschaften von Alkyl- und Silyl-Nitronaten

Nitronate werden in Abhängigkeit ihrer Substituenten in zwei Klassen unterteilt, Alkyl- und Silyl-Nitronate, welche auch als *N*-Alkoxy- und *N*-Silyloxynitronate bezeichnet werden (Abbildung 8).

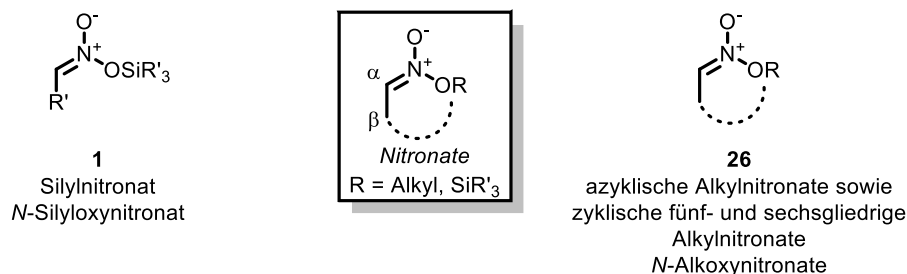
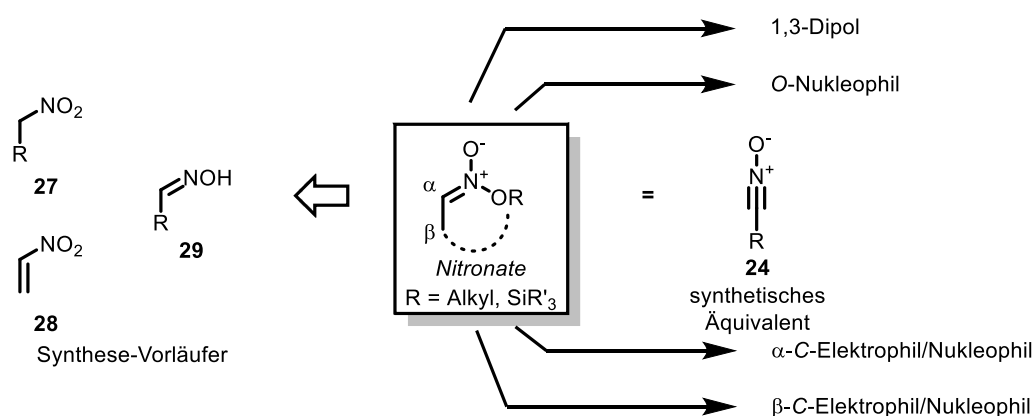


Abbildung 8: Allgemeine Strukturformel von Alkyl- und Silyl-Nitronaten **26** und **1**.

Synthetische Zugänge zu Nitronaten bestehen meist aus Nitroalkanen **27**/alkenen **28** bzw. Oximen **29**. Der meistgenutzte Zugang ist jener aus Nitroalkanen **27**, welche mit einem geeigneten Elektrophil umgesetzt werden.<sup>[29]</sup> Hierbei ist zu beachten, dass Nitro-Verbindungen als ambidente Nukleophile reagieren können und somit sichergestellt werden muss, dass sie in diesem Fall ausschließlich als *O*-Nukleophil reagieren. Neben der *O*-Nukleophilie ist die *C*-Nukleophilie nicht zu vernachlässigen. Sie findet beispielsweise in der *Henry*- sowie in *Michael*-Reaktionen Anwendung und gehört zu den am häufigsten verwendeten Reaktion zur C,C-Bindungsknüpfung von Nitro-Verbindungen. Nitronate ähneln in ihrer Reaktivität den Nitriloxiden **24** und werden somit als synthetische Äquivalente angesehen (Schema 3).



Schema 3: Synthese-Vorläufer und typische Folgereaktionen von Alkoxy- und Silyloxy-Nitronaten.

*O*-Alkylnitronate besitzen in ihrer azyklischen Form eine geringe Stabilität,<sup>[30,31]</sup> während die zyklischen Derivate als stabil und gut handhabbar gelten. Deswegen finden zyklische *O*-Alkylnitronate Anwendung in der stereoselektiven Synthese.<sup>[32,33]</sup> Nitronate sind beispielsweise in der Lage, mit Mehrfachbindungen in 1,3-dipolaren Cycloadditionen zu reagieren. Die hiernach verbleibenden Alkoxy- und Silyloxy-Gruppen können durch Erwärmen oder Zugabe von Säure

eliminiert werden.<sup>[29]</sup> Weiterhin finden Nitronate aufgrund ihrer vielfältigen Reaktivität und einfachen Herstellung in der Synthese biologisch aktiver, stickstoffhaltiger Moleküle, wie Aminosäuren, Alkaloide und Aminosucker, Anwendung.<sup>[34]</sup> Silylnitronate dienen zudem als Quelle für Nitronat-Anionen, welche als  $\alpha$ -C-Nukleophile in *Michael*-Additionen, Nitroaldol- (*Henry*-Reaktion) und Nitro-*Mannich*-Reaktionen Anwendung finden.<sup>[35]</sup> Außerdem dienen Nitronate, ebenfalls vergleichbar mit Nitro-Verbindungen, auch als Vorläufer von Aminen, welche durch Reduktion zugänglich sind oder Carbonyl-Verbindungen, welche per *Nef*-Reaktion erhalten werden können.<sup>[36]</sup> Neben den vielen Parallelen zu Nitro-Verbindungen weisen Nitronate im Bereich der dipolaren Cycloadditionen unterschiedliche Reaktivitäten auf. Die Addition von Elektrophilen an den Sauerstoff ermöglicht ebenfalls eine Aktivierung der C-Elektrophilie, analog zur Carbonyl-Chemie.<sup>[29]</sup> Unter Einwirkung einer Base kann sowohl am  $\alpha$ - sowie am  $\beta$ -Kohlenstoff deprotoniert werden, welches im ersten Fall zur Bildung des Nitriloxids **24** führt und im letzten Fall ein stabilisiertes Anion ausbildet. Dieses stabilisierte Anion kann allerdings nur entstehen, wenn OR keine gute Abgangsgruppe darstellt, da es ansonsten zur Ausbildung einer kinetisch instabilen Verbindung kommen würde, welche als Nitrosoverbindung endet. Neben der Stabilisierung einer negativen Ladung kann auch eine positive Ladung am  $\beta$ -Kohlenstoff stabilisiert werden.

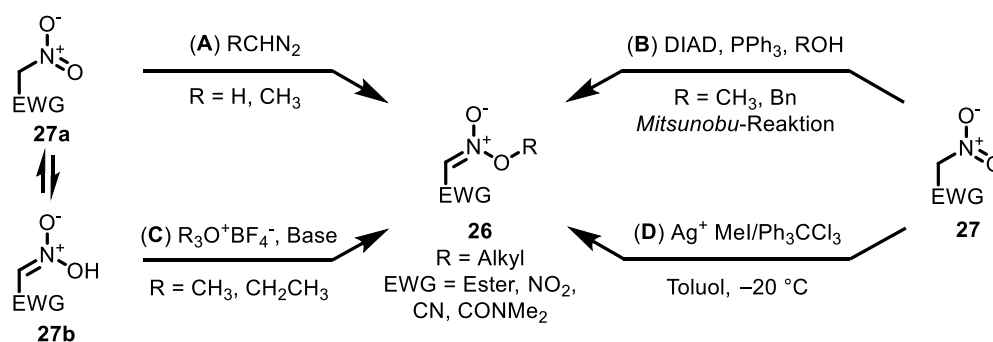
## 5 – Synthetische Zugänge zu azyklischen und zyklischen Alkylnitronaten

### Synthesemethoden zu azyklischen Alkylnitronaten

Alkylnitronate **26** werden hauptsächlich durch Alkylierung von Nitro-Verbindungen, mittels Diazo-Verbindungen oder Oxonium-Salzen, am Sauerstoff dargestellt. Bei der Synthese unter Verwendung von Diazo-Verbindungen wird angenommen, dass diese in die O–H-Bindung der aziden Form **27a** inseriert und das Alkylnitronat **26** ausbildet. Die am häufigsten verwendeten Diazo-Verbindungen sind Diazomethan und Diazoethan, welche allerdings ausschließlich unter Verwendung von elektronenziehenden Gruppen am  $\alpha$ -Kohlenstoff selektiv zum Produkt führen (Schema 4; **A**).<sup>[37]</sup> Auch unter Verwendung von DIAD (Azodicarbonsäurediisopropylester) und Triphenylphosphin – nach *Mitsunobu*-Bedingungen – gelingt die Synthese von Alkylnitronaten **26** (Schema 4; **B**).<sup>[38]</sup>

Werden bei der Synthese Trialkyloxonium-Salze verwendet, wird angenommen, dass die Salze vornehmlich mit der anionischen Form **27b** reagieren. Aufgrund der hohen alkylierenden Wirkung von Oxonium-Salzen sind diese auch in der Lage, mit nicht-aktivierten Nitro-Verbindungen, wie Nitromethan und 2-Nitropropan, zu reagieren (Schema 4; **C**). Die verwendeten

Trialkyloxonium-Salze können unter geringem Aufwand aus den entsprechenden Dialkylethern dargestellt werden und bieten somit eine große Bandbreite an synthetisierbaren Nitronaten **26**. Allerdings ist zu erwähnen, dass bisher ausschließlich Trimethyl- und Triethyloxonium-Salze in der Synthese von Alkylnitronaten **26** verwendet wurden. Klassische Alkylierungsreagenzien, wie beispielsweise Alkylhalogenide, werden selten verwendet, da die relativ geringe Reaktivität der Reagenzien mit der geringen thermischen Stabilität der Alkylnitronate meist keine Isolierung erlauben. Nur wenige spezielle Beispiele unter Verwendung von Silbersalzen mit Iodmethan und Triphenylchlormethan sind bekannt (Schema 4; **D**).<sup>[39]</sup> Allerdings gelang der Gruppe um Kang unter Verwendung von verschiedenen Alkylierungsreagenzien enantiomerenreine Nitronate und Ethylnitroacetat-Derivate zu synthetisieren.<sup>[40]</sup>



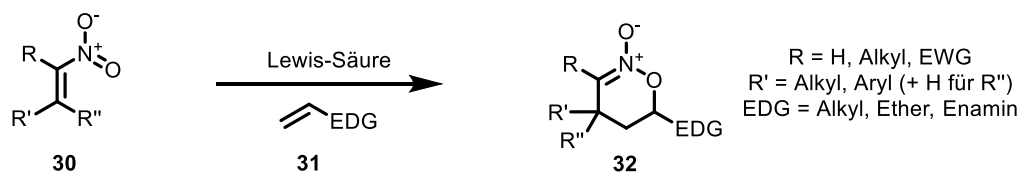
Schema 4: Vier mögliche Synthesewege zu azyklischen Alkylnitronaten **26**.

### Synthesemethoden zu zyklischen sechsgliedrigen Alkylnitronaten

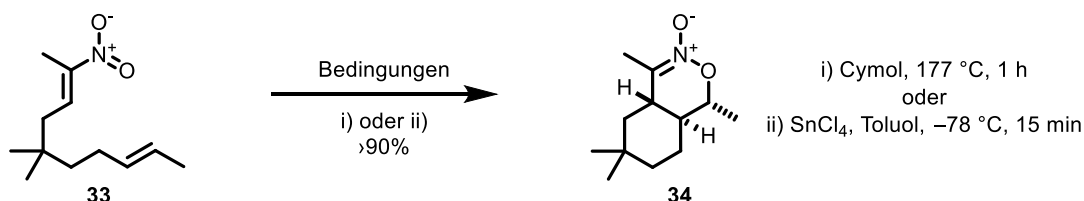
Synthesemethoden von sechsgliedrigen zyklischen Nitronaten verlaufen meist über eine formale [4+2]-Cycloaddition bzw. eine intramolekulare nukleophile Substitution. [4+2]-Cycloadditionen, welche einen Großteil der literaturbekannten Synthesen ausmachen, weisen bei der Verwendung von konjugierten Nitroalkenen **30** und Olefinen **31** einen inversen Elektronenbedarf der zugrundeliegenden *Diels-Alder*-Reaktion auf (Schema 5; **A**). Das konjugierte Nitroalken **30** agiert in der Cycloaddition als 4 $\pi$ -Heterodien-Komponente. Einer der wohl wichtigsten Gründe der großen Verbreitung dieser Methode ist die Möglichkeit, Nitronate in hoher Diastereo- sowie Enantioselektivität zu generieren. Werden Enamine bzw. Enoether als 2 $\pi$ -Elektronen-Komponenten verwendet, sind ebenfalls zahlreiche Beispiele bekannt.<sup>[29,32]</sup> Allerdings konnte auch gezeigt werden, dass Synthesen nicht ausschließlich mit inversem, sondern auch mit normalen Elektronenbedarf durchgeführt werden können.<sup>[32,41]</sup> Die Reaktionen verlaufen meist unter *Lewis*-Säure Katalyse, auch wenn dies nicht zwingend notwendig wäre. Die Verwendung von *Lewis*-Säuren verkürzt die Reaktionszeiten allerdings deutlich (Schema 5; **B**).<sup>[42]</sup> Erstaunlich ist

hierbei, dass neben klassischen *Lewis*-Säuren wie  $\text{SnCl}_4$  und  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2\text{Cl}_2$  die Reaktion ebenfalls in Wasser durchgeführt werden kann.<sup>[43]</sup>

(A) Allgemeine Reaktionsgleichung

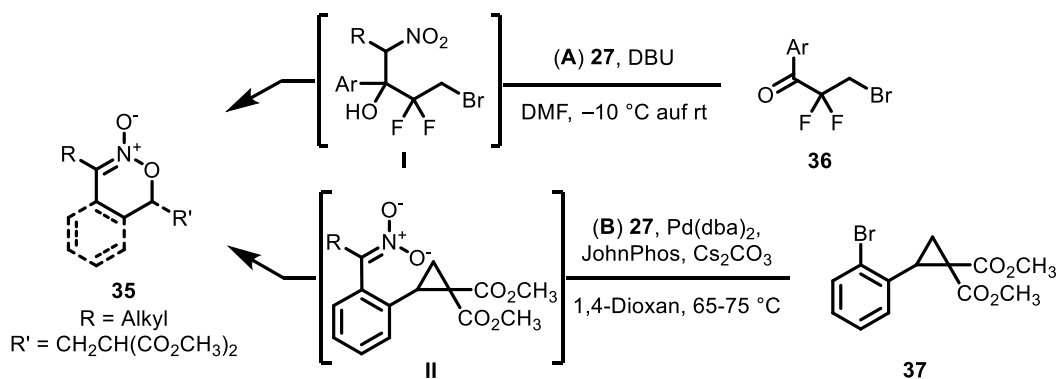


(B) Intramolekularer Reaktionsbedingungsvergleich



Schema 5: (A) Synthese von zyklischen Alkylnitronaten **32** unter Verwendung von Nitroalkenen **30** und Alkenen **31** mit elektronendonierenden Gruppen in direkter Nachbarschaft. (B) Beispiel einer intramolekularen Variante und Vergleich von Reaktionsbedingungen (mit und ohne *Lewis*-Säure).<sup>[29,42]</sup>

Während die formale [4+2]-Cycloaddition auf die Verwendung von konjugierten Nitroalkenen **30** sowie Olefine **31** limitiert ist, weist die intramolekulare Substitution eine größere Toleranz funktioneller Gruppen auf.<sup>[44]</sup> Ein Beispiel hierfür ist die Verwendung von alkyischen Bromketonen **36**, welche zunächst mit dem Nitroalkanen **27** entsprechend einer *Henry*-Reaktion zu dem Alkohol **I** reagiert, dieser dann anschließend unter  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Bedingungen intramolekular in  $\delta$ -Position in das zyklische Nitronat **35** überführt wird (Schema 6; A). Allerdings ist die Synthese von geeigneten Startmaterialien nicht trivial. Eine weitere Möglichkeit, besteht darin die Synthese Palladium-katalysiert durchzuführen und nach anschließender Öffnung eines elektronenarmen, gespannten Dreirings **II** das Nitronat **35** zu erzeugen (Schema 6; B).<sup>[45]</sup>

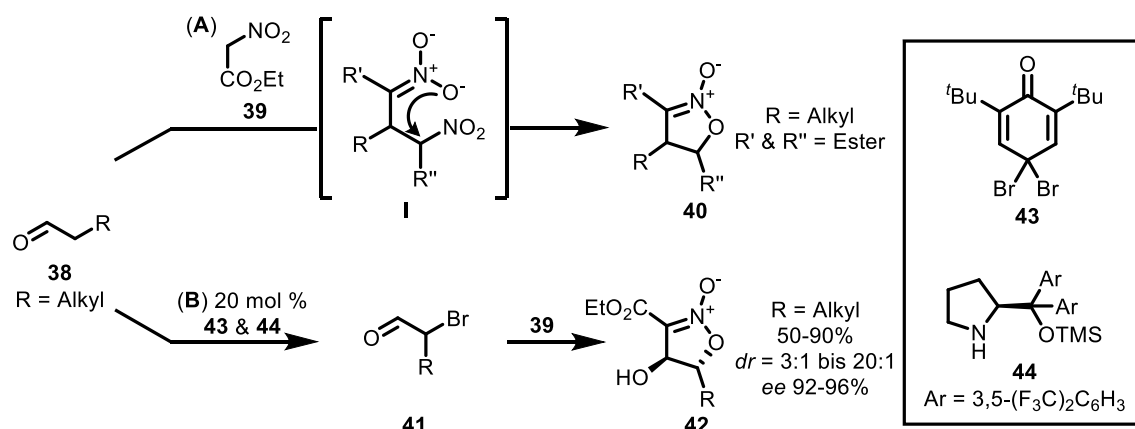


Schema 6: Zwei weitere Synthesemethoden zu zyklischen Alkylnitronaten **35**.<sup>[44,45]</sup>

## Synthesemethoden zu zyklischen fünfgliedrigen Alkylnitronaten

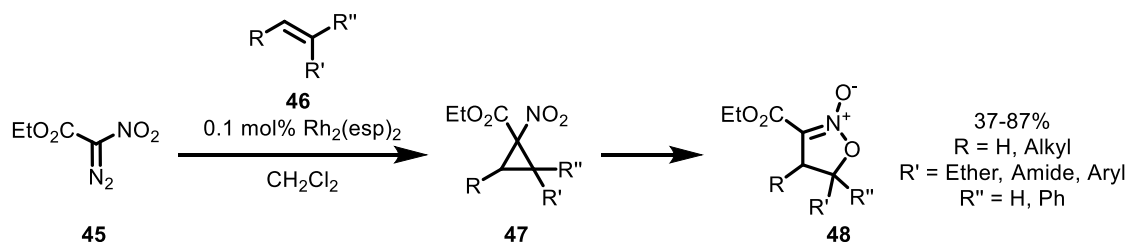
Die Synthese von fünfgliedrigen, zyklischen Alkylinitronaten kann in drei Hauptgruppen unterteilt werden. Bei den ersten beiden Gruppen sind Parallelen zu der Synthese von sechsgliedrigen Alkylinitronaten vorhanden: Die formale [3+2]- sowie [4+1]-Cycloaddition. Bei der letzten Variante wird eine Oxidation am Stickstoffatom unter Ausbildung des Alkylinitronats durchgeführt.

Eine der ältesten Methode zur Synthese von fünfgliedrigen Alkynitronaten erfolgt durch Kondensation von Nitroessigsäureestern **39** mit Carbonylgruppen **38** und anschließender Substitution der Nitrofunktionalität zum Nitronat **40** (Schema 7; **A**). Die harschen Bedingungen wurden durch Verwendung der Mikrowellentechnik ersetzt.<sup>[44,45]</sup> Diese Synthesestrategie kann unter Verwendung von Organokatalysatoren **43** und **44** auch stereoselektiv durchgeführt werden (Schema 7; **B**).<sup>[46]</sup>



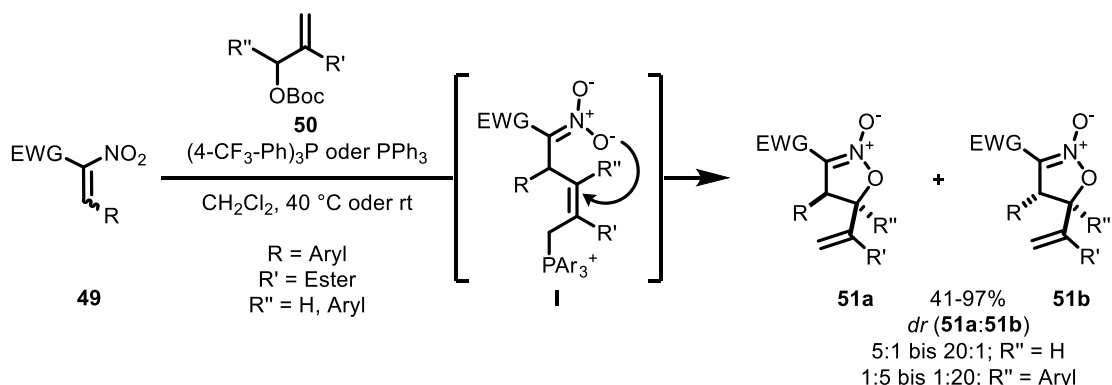
Schema 7: Racemische als auch enantioselective Synthese von fünfgliedrigen Alkylnitronaten **40** und **42** ausgehend von Aldehyd **38** sowie aktivierten Nitroalkanen **39**.<sup>[46]</sup>

Weiterhin können unter Verwendung von  $\alpha$ -Nitrodiazo-Verbindungen entsprechende Alkylnitronate **48** dargestellt werden (Schema 8). Hierbei bildet sich Rhodium-katalysiert zunächst das entsprechende Nitrocyclopropangerüst **47** aus, welches abhängig von der Polarisation der Cyclopropan-C-C-Bindung, direkt zum zyklischen Nitronat **48** umlagern kann. Wurde Phenyl als Substituent verwendet, konnte das entsprechende Nitrocyclopropan **47** isoliert und somit die Zwischenstufe verifiziert werden.<sup>[47–49]</sup> In nicht-aktivierten Fällen konnte die Umlagerung entweder durch Lewis-Säure oder auch mit Silicagel erfolgen.<sup>[50]</sup>



Schema 8: Rhodium-katalysierte Cyclopropanierung des Olefins **46** mit anschließender Umlagerung zum Alkylnitronat **48**.<sup>[47–49]</sup>

Nitroalkene **49** können von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Systemen **50**, nach anfänglicher Phosphin-Aktivierung, analog zur *Morita-Baylis-Hillman*-Reaktion, unter Ausbildung der Zwischenstufe **I**, nach einer formalen [4+1]-Cycloaddition, zu fünfgliedrigen zyklischen Alkylnitronaten **51a** und **51b** umgesetzt werden (Schema 9). Hierbei konnte beobachtet werden, dass sterisch anspruchsvolle Substituenten sich bevorzugt *trans* zueinander ausrichten.<sup>[51]</sup> Unter Verwendung von chiralen Auxiliaren, wie Cinchonidinen und Binaphthol-Derivaten, sind auch asymmetrische Varianten mit hoher Stereokontrolle möglich. Außerdem können unter Verwendung von Binaphthol nicht-aktivierte Nitroalkene umgesetzt werden.<sup>[52]</sup>



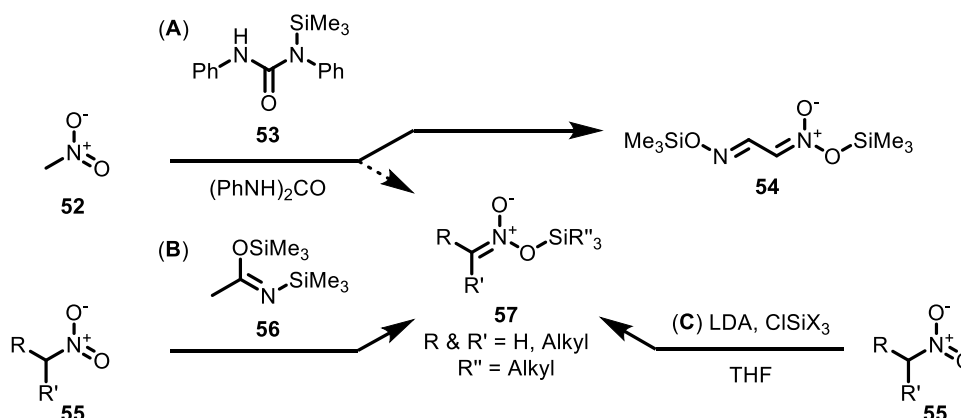
Schema 9: Nitroalken-analoge *Morita-Baylis-Hillman*-Reaktion zu fünfgliedrigen Alkylnitronaten **51**.<sup>[51]</sup>

Eine weitere Route basiert auf der Oxidation von  $\beta$ -Hydroxyoximen, welche über eine Zyklisierung des Nitrosokations verläuft. Unter Verwendung von Iodosobenzol konnten *Yao et al.* eine Vielzahl an Oximen in die entsprechenden fünfgliedrigen zyklischen Alkylnitronate umsetzen.<sup>[53]</sup> Diese Methode ist aufgrund der einfachen Synthese des Startmaterials, welches aus Aldoladdukten gewonnen werden kann, interessant.

## 6 – Synthetische Zugänge zu Silylnitronaten

Die erste bekannte Synthese gelang *Klebe* durch die Reaktion von Nitromethan **52** und dem Harnstoff-Derivat **53**, welches aufgrund seiner schlechten Löslichkeit in gängigen organischen Lösungsmitteln einfach abzutrennen war. Das intermediär gebildete Produkt **57** reagierte

allerdings unter Kondensation direkt weiter mit einem weiteren Fragment unter Ausbildung des Nitronats **54** (Schema 10; A).<sup>[54]</sup> *Ioffe et al.* zeigten, dass eine direkte Synthese aus Nitroalkanen **55** mit *N,O*-bis(trimethylsilyl)acetamid (**56**) unter Einwirkung von Hitze nahezu quantitativ gelingt. Allerdings beschrieben die Autoren weiter, dass eine Reinigung aufgrund von Acetamid-Nebenprodukten sowie überschüssigem Silylierungsreagenz schwierig ist (Schema 10; B). Zusätzlich gelang ihnen die Umsetzung einer limitierten Auswahl an primären und sekundären Nitroalkanen **55**.<sup>[30]</sup> *Torsell* zeigte eine einfachere Synthese unter Verwendung von Trimethylsilylchlorid und Triethylamin in Benzol, in der ausschließlich primäre Nitroalkene bis zum Nitropropan umgesetzt werden konnten. Wurde versucht sterisch anspruchsvollere primäre oder sekundäre Nitro-Verbindungen umzusetzen, scheiterte die Methode.<sup>[30]</sup> *Seebach* gelang daraufhin sowohl die Umsetzung von sekundären Nitroalkanen **55** unter Verwendung von LDA und dem entsprechenden Trialkylsilylchlorid. Das Produkt **57** wurde zunächst als Lösung in THF und anschließend durch Kugelrohr-Destillation auch als Reinstoff in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten (Schema 10; C).<sup>[30]</sup>

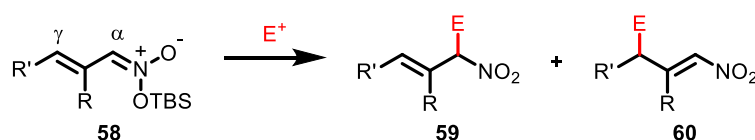


Schema 10: Mögliche Synthesemethoden zu Silylnitronaten **57**.<sup>[30,54]</sup>

Silylnitronate werden als thermisch stabil und feuchtigkeitsempfindlich beschrieben, während ihre Alkylanaloga in beiden Fällen als labil gelten. Aktuelle Synthesen basieren auf der *Torsell*-Methode, wobei jedoch eine Mischung aus Triethylamin mit Trimethylsilylchlorid in THF anstelle von Benzol verwendet wird, was die Herstellung der meisten Silylnitronate erlaubt. In Benzol sind die Ausbeuten schlechter, da das vorgezogene Gleichgewicht der Deprotonierung vermehrt auf der Seite des Edukts liegt und somit die Produktbildung erschwert. Von einem Wechsel auf das stärkere Silylierungsreagenz Trimethylsilyltriflat wird abgeraten, da es hierbei zur doppelten Silylierung und bei der Anwesenheit von Protonen am  $\beta$ -Kohlenstoff zu Nebenreaktionen kommt.<sup>[55]</sup>

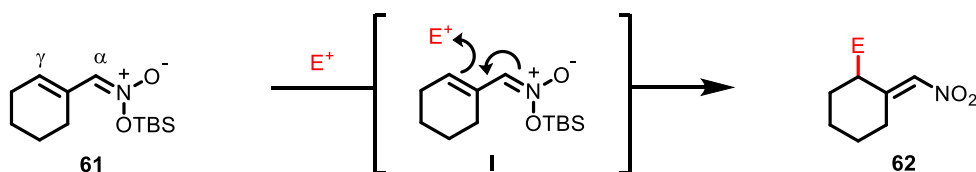
## A-II Zielsetzung

Die äußerst vielfältige Chemie von Silylnitronaten sollte im Rahmen dieser Arbeit genutzt werden um die Reaktionsvielfalt weiter zu untersuchen und zu ergänzen. Hierzu wurde auf den Substrattyp der weniger untersuchten  $\beta$ - $\gamma$ -ungesättigten Silylnitronate **58** zurückgegriffen (Schema 11). Hierbei bestand das Ziel in der selektiven Adressierung  $\beta$ - $\gamma$ -ungesättigter Silylnitronate **58**. Neben der etablierten  $\alpha$ -Funktionalisierung mit Elektrophilen zum  $\beta$ - $\gamma$ -ungesättigten Produkt **59** sollte die Funktionalisierung in  $\gamma$ -Position, zur entsprechenden vinylogenen Nitro-Verbindung **60**, ergänzt werden um somit eine späte Funktionalisierung in der Synthese zu ermöglichen.



Schema 11: Funktionalisierung von  $\beta$ - $\gamma$ -ungesättigten Silylnitronaten **58** in  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Position.

Bei der zugrunde liegenden C-C-Bindungsknüpfung wird ein stereogenes Zentrum erzeugt, sodass im weiteren Verlauf des Projekts neben der Regioselektivität die Enantioselektivität zu kontrollieren ist. Erste Untersuchungen sollten sich an dem Silylnitronat **61** orientieren und der Angriff Additiv-induziert verlaufen. Für die Umsetzung des Nitronats **61** zur Nitro-Verbindung **62** sollten Bedingungen gefunden werden, bei denen das Produkt zunächst regioselektiv erhalten wird.



Schema 12: Geplante Umsetzung des Silylnitronats **61**.

Zu dem Zeitpunkt, als dieses Projekt bearbeitet wurde, war in der gängigen Literatur keine Veröffentlichung bekannt, die sich mit dieser Problematik befasst.

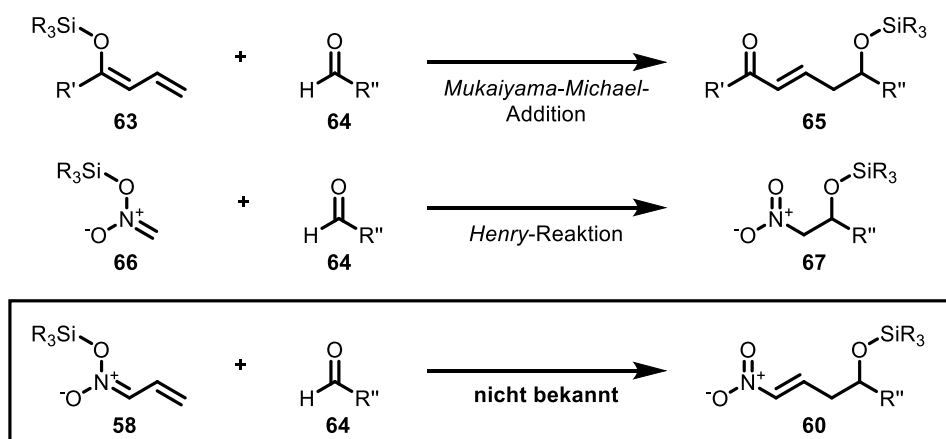


## A-III Ergebnisse und Diskussion

Teile dieses Kapitels wurden bereits vorab publiziert: P. Nikodemiak, U. Koert, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1708–1716.<sup>[56]</sup>

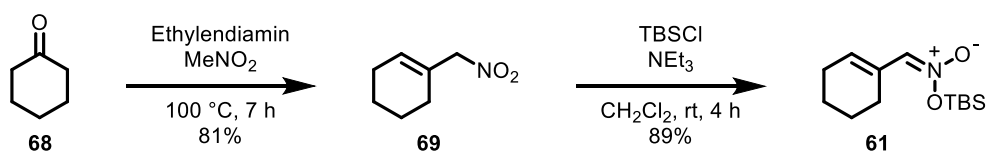
### 1 – Studien vinyloger Silylnitronate als Nukleophile in Additionsreaktionen

Vinyloge Silylenolether **63** können beispielsweise in *Mukaiyama-Michael*-Additionen erfolgreich als Nukleophile eingesetzt werden.<sup>[57]</sup> Darüber hinaus ist, wie bereits in Abschnitt **A-I** beschrieben, der Einsatz von Silylnitronaten **66** als Nukleophil in *Henry*- und *Henry-Michael*-Reaktionen bekannt. Unbekannt hingegen ist eine vinyloge Variante der *Henry*-Reaktion, der Einsatz vinyloger Silylnitronate **58** in Additionsreaktionen in  $\gamma$ -Position (Schema 13).<sup>[58]</sup>



Schema 13: Bekannte Additionsreaktionen des Silylenolethers **63** einerseits und von Silylnitronaten **66** andererseits sowie die bisher unbekannte Addition vinyloger Silylnitronate **58** in analoger Weise.<sup>[57,58]</sup>

Dazu wurde zunächst das Silylnitronat **61** über eine zweistufige Sequenz dargestellt (Schema 14). Hierzu wurde Cyclohexanon (**68**) nach einer Vorschrift von *Zard et al.* in das Nitroalken **69**<sup>[59]</sup> überführt, welches anschließend durch Umsetzung mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBSCl) in das entsprechende Silylnitronat **61** überführt wurde. Bei der Silylierung wurde das sterisch anspruchsvolle *tert*-Butyldimethylsilyl-Derivat ausgewählt, da diese entsprechenden Silylnitronate in der Literatur über mehrere Wochen unter Schutzgasatmosphäre gelagert werden können, ohne dass eine Zersetzung der Substanz zu beobachten ist. Die Synthese des Silylnitronats **61** gelang über zwei Stufen in einer Ausbeute von 72%.

Schema 14: Synthese des vinylgen Silylnitronats **61**, ausgehend von Cyclohexanon (**68**).

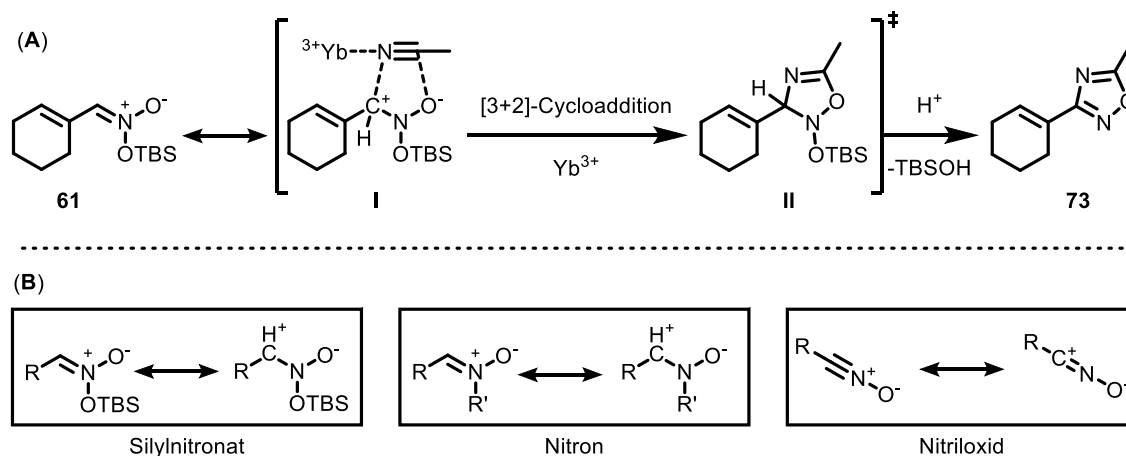
Zur Untersuchung der Reaktivität von vinylgen Silylnitronaten wurde zunächst der Einfluss von Additiven auf die Reaktion untersucht (Tabelle 1). Bei den verwendeten Additiven wurden sowohl Basen als auch *Lewis*-Säuren getestet. Als Elektrophil wurde in allen Fällen Benzaldehyd (**70**) verwendet.

Tabelle 1: Erste Studien zur Reaktivität von vinylgen Silylnitronaten **61** mit Benzaldehyd (**70**) unter Verwendung von Additiven.

Eintrag	Additiv	Lösungsmittel	Produkt
1	–	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	–
2	DBU	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	 <b>71</b> (24%)
3	SnCl <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	–
4	B(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	–
5	BF <sub>3</sub> · Et <sub>2</sub> O	THF	–
6	Yb(OTf) <sub>3</sub> · x H <sub>2</sub> O	MeCN	 <b>72</b> (12%) <b>73</b> (8%)
7	–	MeCN	–

Ohne die Verwendung eines Additivs konnte in Dichlormethan weder eine Funktionalisierung in  $\alpha$ - noch in  $\gamma$ -Position beobachtet werden (Tabelle 1, Eintrag 1). Wurde eine Base, hier DBU, verwendet, wurde ausschließlich das  $\alpha$ -Additionsprodukt **71** nach anschließender Kondensation beobachtet, auch hierbei konnte keine Funktionalisierung in  $\gamma$ -Position beobachtet werden

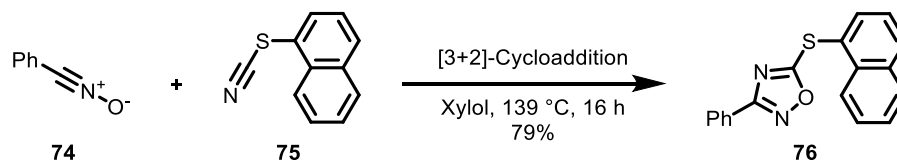
(Eintrag 2). Unter Verwendung drei gängiger *Lewis*-Säuren, wie  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$  und  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , konnte kein Produkt isoliert werden (Einträge 3–5). Aufgrund der höheren *Lewis*-basizität und koordinativen Effekten wurde bei der Verwendung von  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (Eintrag 5) das Lösungsmittel von Dichlormethan auf THF gewechselt. Als weitere *Lewis*-Säure wurde  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  verwendet und aufgrund seiner geringen Löslichkeit in Dichlormethan wurde die Reaktion in Acetonitril durchgeführt. Hierbei konnten zwei definierte Verbindungen isoliert werden. Zum einen konnte das *Henry*- $\alpha$ -Additionsprodukt **72** (mit 12% Ausbeute) und zum anderen das 1,2,4-Oxadiazol **73** isoliert werden (mit 8% als eine Mischung mit TBSOH; Eintrag 6). Bemerkenswert ist, dass diese Reaktion zeigt, dass  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ , in seiner Eigenschaft als *Lewis*-Säure Additionen von Silylnitronaten mit reaktionsträgen Nitrilen katalysieren kann. Allerdings konnte auch bei dieser Reaktion keine Funktionalisierung in  $\gamma$ -Position beobachtet werden. Dies mag der unterschiedlichen Reaktivität in  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Position geschuldet sein, sodass bei der Verwendung reaktiver Elektrophile unter *Lewis*-Säure- bzw. *Lewis*-Base-Katalyse eine  $\alpha$ -Addition gegenüber einer  $\gamma$ -Addition begünstigt ist.<sup>[58,60]</sup> Mechanistisch liegt vermutlich eine Art [3+2]-Cycloaddition zugrunde, wobei zunächst das Intermediat **II** gebildet wird, das anschließend durch wässrig-saure Aufarbeitung bzw. säulenchromatographischer Reinigung auf Kieselgel unter Abspaltung von *tert*-Butyldimethylsilanol (TBSOH) zum 1,2,4-Oxadiazol **73** aromatisiert (Schema 15; **A**).



Schema 15: Möglicher mechanistischer Ablauf der Umsetzung des Silylnitronats **61** mit Acetonitril zum 1,2,4-Oxadiazol **73**.

Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit von Silylnitronaten zu Nitronen und Nitriloxiden ist anzunehmen, dass eine [3+2]-Cycloaddition unter Ausbildung eines 1,3-Dipols zugrunde liegt (**B**). Entscheidend ist hierbei das Vorhandensein von Ytterbium(III), ohne dessen Zusatz wurde die Bildung des Oxadiazols **73** nicht beobachtet (Eintrag 7). Möglich ist, dass die Elektrophilie des Kohlenstoffs (C1- am Nitril) durch die Koordination an das Ytterbium(III) erhöht wird und somit die Cycloaddition des 1,3-Dipols begünstigt. Denkbar ist auch eine Aktivierung des Silylnitronats

oder aber, dass beide Reaktionspartner im Zuge der Reaktion mit Ytterbium(III) interagieren. Die Annahme einer [3+2]-Cycloaddition wird dadurch gestützt, dass sowohl Nitrone als auch Nitriloxide **74** bereits erfolgreich als 1,3-Dipole eingesetzt wurden. Außerdem ist bekannt, dass Nitrile **75** als Dipolarophile agieren können (Schema 16).<sup>[28,61]</sup>

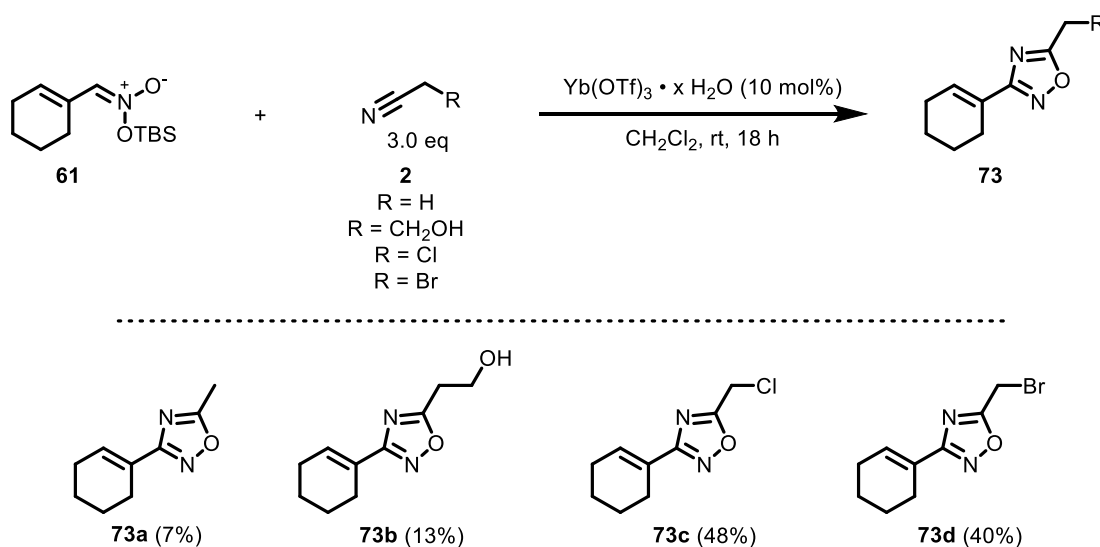


Schema 16: Umsetzung eines Nitriloxids **74** mit einem Nitril **75** unter Ausbildung des Oxadiazols **76**.<sup>[61]</sup>

Da die Synthese von 1,2,4-Oxadiazolen unter Verwendung von Silylnitronaten mit Nitrilen nicht literaturbekannt war, wurde anschließend eine gezielte Synthese dieses Strukturmotivs näher untersucht.

## 2 – Studien zur gezielten Synthese von 1,2,4-Oxadiazolen

Aufgrund der anfänglich geringen Ausbeute des Oxadiazols **73a** (Tabelle 1, Eintrag 6) wurde für weitere Untersuchungen der 1,3-dipolaren Cycloaddition von Silylnitronaten zunächst ein besser geeignetes Dipolarophil als Acetonitril gesucht. Hierzu wurde das Silylnitronat **61** jeweils mit einem Überschuss (3.0 eq) unterschiedlicher Nitrile **2** in Dichlormethan umgesetzt (Schema 17), wobei weiterhin katalytische Mengen  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (10 mol%) verwendet wurden.



Schema 17: Umsetzung des Silylnitronats **61** mit unterschiedlichen Nitrilen **2** unter Ytterbium(III)-Katalyse in Dichlormethan. Angegebene Ausbeuten sind isolierte Ausbeuten.

Bei der Reaktion von Acetonitril zeigte eine Reduktion der Äquivalente auf 3.0 eq (von einem verwendeten Überschuss als Lösungsmittel) und der Wechsel des Lösungsmittels auf

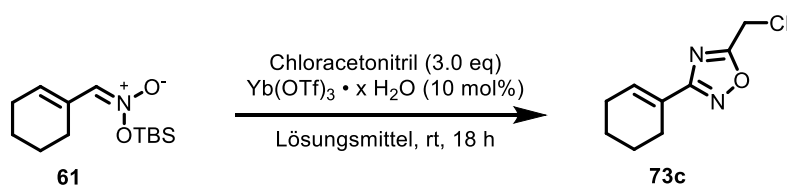
Dichlormethan keinen signifikanten Unterschied. Unter Verwendung eines freien primären Alkohols konnte gezeigt werden, dass dieser ebenfalls toleriert wird, wenn auch in einer ebenfalls mäßigen Ausbeute von 13%. Als weitere Nitrile wurden jeweils das bromierte und chlorierte Acetonitril **2** verwendet. Hierbei konnten deutlich höhere Ausbeuten von 40% und 48% erzielt werden. Ein Grund hierfür können die elektronenziehenden Eigenschaften der Halogensubstituenten sein, weshalb eine Aktivierung der Nitril-Komponente effektiver verläuft.

Da die Ausbeute mit Chloracetonitril am höchsten ausfiel, wurden die weiteren Reaktionsbedingungen mit unter Verwendung dieses Nitrils optimiert.

### Lösungsmiteleinfluss auf die Yb(III)-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition

Bei der Untersuchung der Lösungsmiteinflüsse wurden sowohl schwach als auch stark koordinierende Lösungsmittel verwendet (Tabelle 2). Die Temperatur, Katalysatorbeladung und der Katalysator wurden zunächst beibehalten.

Tabelle 2: Screening zum Einfluss des Lösungsmittels auf die Umsetzung des Silylnitronats **61** und Chloracetonitril unter Ytterbium(III)-Katalyse.



Eintrag	Lösungsmittel	Ausbeute in % <sup>a</sup>
1	Dichlormethan	48
2	THF	31
3	1,4-Dioxan	38
4	Toluol	57
5	Chlorbenzol	63
6 <sup>b</sup>	2-MeTHF	42

<sup>a</sup> isolierte Ausbeute; <sup>b</sup> Reaktionstemperatur von 80 °C.

Bei der Verwendung unterschiedlicher Lösungsmittel wurde beobachtet, dass schwach koordinierende Lösungsmittel wie Dichlormethan und Toluol (Tabelle 2; Einträge 1, 4 und 5) höhere Ausbeuten erzielten als stärker koordinierende Lösungsmittel wie THF und 1,4-Dioxan (Eintrag 2 und 3). Auch unter Verwendung von unpolareren und weniger Lewis-basischen Lösungsmitteln wie 2-MeTHF (Eintrag 6) konnte, weder bei Raumtemperatur noch bei erhöhter

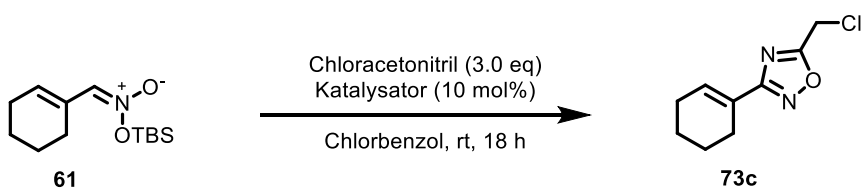
Temperatur, eine höhere Ausbeute erzielt werden. Eine schwächere Koordination des Solvens an das Ytterbium(III) erleichtert somit die Substratbindung und sorgt für eine geringere Barriere bei der 1,3-dipolaren Cycloaddition. Dass bei der Umsetzung in Chlorbenzol (Eintrag 5) eine höhere Ausbeute als im weniger polaren Toluol erhalten wurde, mag der schlechteren Löslichkeit von  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  geschuldet sein.

Unter Verwendung von Chlorbenzol wurde die Ausbeute von 48% auf 63% gesteigert. Um die Ausbeute noch weiter zu steigern, wurde anschließend der Einfluss des Katalysators auf die Reaktion untersucht.

### Einfluss von *Lewis*- und $\pi$ -Säuren auf die 1,3-dipolare Cycloaddition

Bei der Untersuchung des Einflusses von *Lewis*- als auch  $\pi$ -Säuren wurde die Temperatur, Katalysatorbeladung und das Lösungsmittel zunächst beibehalten. Die Reaktionszeit wurde ebenfalls auf 18 h festgelegt (Tabelle 3).

Tabelle 3: Screening zum Einfluss von Katalysatoren auf die Umsetzung von Silylnitronat **61** und Chloracetonitril in Chlorbenzol.



Eintrag	Katalysator	Ausbeute in % <sup>a</sup>	Eintrag	Katalysator	Ausbeute in % <sup>a</sup>
1	$\text{Yb}(\text{OTf})_3 \cdot x \text{H}_2\text{O}$	63	6	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	36
2	$\text{Cu}(\text{OTf})_2 \cdot \text{PhH}$	56	7	$\text{Sm}(\text{OTf})_3$	40
3	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	47	8	$\text{ZnI}_2$	—
4	$\text{AgOTf}$	72	9	$\text{Co(I)}^b$	—
5 <sup>c</sup>	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	17			

<sup>a</sup> isolierte Ausbeute; <sup>b</sup> hergestellt durch die Zugabe von Zn und  $\text{ZnI}_2$  zu  $\text{CoBr}_2(\text{dppe})$ ; <sup>[62]</sup> <sup>c</sup> Temperatur von 100 °C und Reaktionszeit von 1 h.

Auffällig ist, dass die meisten Katalysatoren geringere oder keine Produktbildung im Vergleich zu dem Ytterbium(III) Hydrat (Tabelle 3; Eintrag 1) aufweisen. Eine *Lewis*-Säure, wie  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (Eintrag 5) konnte sowohl nach Erhöhen der Reaktionstemperatur, die Cycloaddition schlecht katalysieren und das Cycloaddukt in ausschließlich 17% Ausbeute bilden. Unter den anfänglich verwendeten Bedingungen war dies nicht möglich (Tabelle 1; Eintrag 5). Unter Verwendung von  $\text{ZnI}_2$  und  $\text{Co(I)}$ , welche dafür bekannt sind, Mehrfachbindungen zu aktivieren,<sup>[62]</sup> wurde kein

Cycloaddukt gebildet (Tabelle 3, Einträge 8 und 9). Andere Katalysatoren zeigen ausschließlich geringere Ausbeuten im Bereich von 36–56% (Einträge 2, 6 und 7). Erstaunlich ist, dass die hydratfreie Variante von Yb(OTf<sub>3</sub>) (Eintrag 3) eine niedrigere katalytische Aktivität aufweist als das entsprechende Hydrat. Lediglich AgOTf (Eintrag 4) erwies sich als effektiver als das zu Beginn verwendete Yb(OTf<sub>3</sub>) und konnte die Ausbeute auf 72% steigern.

### Einfluss von Temperatur, Reaktionszeit, Katalysatorbeladung und Äquivalente auf die Bildung des Cycloaddukts

Weitere Untersuchungen zur Ausbeutenoptimierung wurde in der Reihenfolge unternommen, dass zunächst der Einfluss der eingesetzten Äquivalente des Nitrils variiert wurde. Anschließend wurde die Katalysatorbeladung und zum Schluss die Temperatur sowie Reaktionszeit auf ihren Einfluss untersucht (Tabelle 4).

Tabelle 4: Screening zum Einfluss der eingesetzten Äquivalente, Katalysatorbeladung, Temperatur und Reaktionszeit in Bezug auf die Umsetzung von Silylnitronat **61** und Chloracetonitril unter Silber(I)-Katalyse in Chlorbenzol.

Eintrag	Äquivalente	Kat.-Beladung	Temperatur	Reaktionszeit	Ausbeute in %
1	3.0				74
2	2.0	10 mol%	21 °C	18 h	73
3	1.1				68
4	3.0	5.0 mol%	21 °C	18 h	74
5	3.0	2.0 mol%			70
6	3.0	5.0 mol%	100 °C	3 h	78
7	3.0	5.0 mol%	100 °C	1 h	79

Angegebene Ausbeuten sind isolierte Ausbeuten.

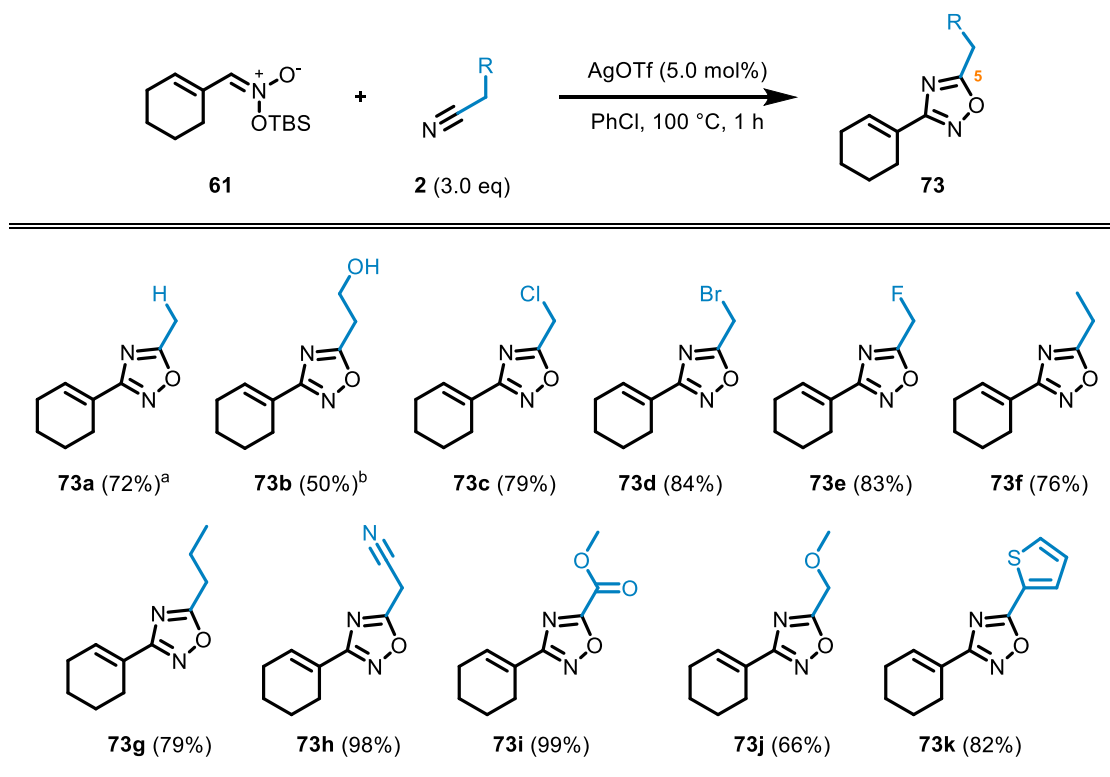
Durch eine Verringerung der eingesetzten Äquivalente (Tabelle 4; Eintrag 2) von Chloracetonitril, konnte bei 2.0 eq kein signifikanter Unterschied in der Ausbeute festgestellt werden. Wurde ausschließlich einer geringer Überschuss von 1.1 eq (Eintrag 3) verwendet, verringerte sich die Ausbeute auf 68%. Der geringe Ausbeutenverlust ist allerdings nicht sonderlich signifikant und

kann bei den geringen Ansatzgrößen die Folge eines Einwaagefehlers sein. Daraufhin wurde der Einfluss der Katalysatorbeladung weiterhin bei 3.0 eq untersucht. Hierbei wurde die Katalysatorbeladung zunächst von 10 mol% auf 5.0 mol% halbiert, was zu keinem Verlust in der Ausbeute führte. Eine weitere Verringerung der Katalysatorbeladung um mehr als die Hälfte auf 2.0 mol% (Eintrag 5) zeigte eine Absenkung der Ausbeute auf 70%. Somit wurden anschließende Reaktionen mit einer Katalysatorbeladung von 5.0 mol% durchgeführt. Folgend zeigte eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 100 °C, dass das Startmaterial **61** nach 3 h das Cycloaddukt **73c** in einer Ausbeute von 78% lieferte. Die Reaktionszeit konnte anschließend auf 1 h ohne Ausbeutenverlust reduziert werden.

### 3 – Einfluss funktioneller Gruppen am Nitril auf die Cycloadduktbildung

Durch die Verwendung unterschiedlicher, kommerziell erhältlicher Nitril-Verbindungen konnte mittels geringem Aufwand die Substratbreite untersucht werden (Tabelle 5). Interessant ist hierbei, welchen Einfluss sowohl elektronische als auch sterische Faktoren auf die Aktivierung des Nitrils durch den Katalysator haben.

Tabelle 5: Studien zum Einfluss unterschiedlicher funktioneller Gruppen am Nitril **2**.

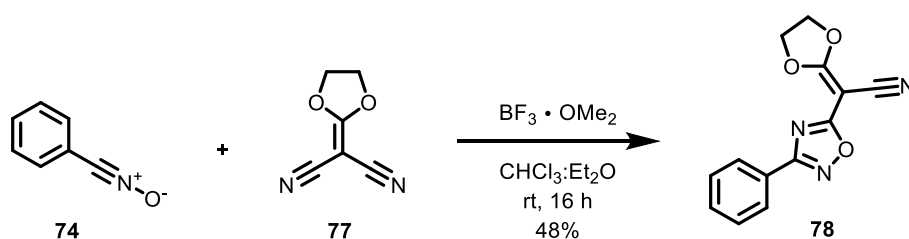


Isolierte Ausbeuten; <sup>a</sup> 30.0 eq des Nitrils in PhCl wurden verwendet; <sup>b</sup> Reaktionszeit von 18 h.

Bei der Verwendung von Acetonitril konnte die Ausbeute durch den Einsatz von 30.0 eq gesteigert werden. Somit liegt die Ausbeute in einer ähnlichen Größenordnung wie die untersuchten



halogenierten Methylnitrile (72-84%; Tabelle 5, **73a**, **73c–73e**). Die hierbei erhaltenen halogenierten Oxadiazole können beispielsweise in Substitutionsreaktionen weiter umgesetzt werden. Auch die Verwendung homologer Acetonitrile sorgte für keine Einbußen in der Ausbeute und somit konnte das Ethyl- und Propyl-Oxadiazol (**73f** und **73g**) in Ausbeuten von 76% bzw. 79% erhalten werden. Unter Verwendung elektronenziehender Substituenten am Nitril, wie beispielsweise eines Dinitrils oder Esters, konnte das Cycloaddukt **73h** bzw. **73i** in sehr guten Ausbeuten von 98% bzw. 99% erhalten werden. Bei Verwendung von Malononitril konnte die Ausbildung des doppelten Cycloaddukts nicht beobachtet werden und somit steht die zweite Nitrilgruppe für mögliche Folgereaktionen zur Verfügung. In ähnlicher Weise beschrieben *Neidlein et al.*, dass Dinitril **77** unter Verwendung einer Lewis-Säure und Nitriloxid **74** ausschließlich in das einfache Cycloaddukt **78** umgesetzt wurde (Schema 18).<sup>[63]</sup>



Schema 18: Umsetzung des Nitriloxids **74** mit Dinitril **77** unter Lewis-Säure-Katalyse zum 1,2,4-Oxadiazol **78** durch *Neidlein et al.*<sup>[63]</sup>

Elektronendonierende Substituenten wie Ether (**73j**; 66%) sorgen für geringe Einbußen. Vermutlich liegt dies an einer stärkeren Koordination des Sauerstoffatoms an dem Silbersalz. Neben Heteroaromaten wie dem Thiophen **73k** (82%) konnte unter den optimierten Bedingungen auch der freie primäre Alkohol **73b** in einer höheren Ausbeute (50%) erhalten werden.

Durch Verwendung unterschiedlich funktionalisierter Nitrile **2** konnte gezeigt werden, dass die Substratbreite in Position 5 des Oxadiazols eine hohe Toleranz aufweist und sehr vielseitig ist. Von elektronenziehenden Nitril-Substituenten bis hin zu elektronendonierenden Substituenten und freien Alkoholen konnten bis auf Cyanamid alle getesteten Nitrile problemlos umgesetzt werden.

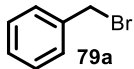
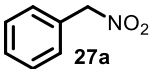
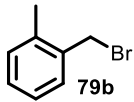
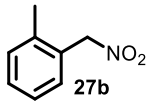
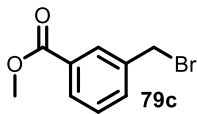
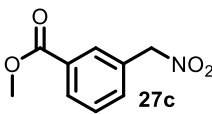
#### 4 – Variation der Substituenten des Silylnitronats

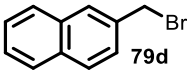
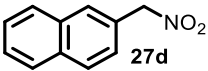
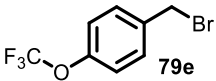
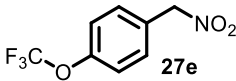
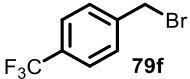
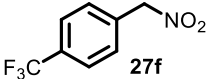
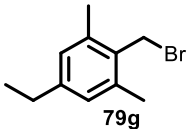
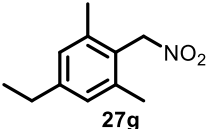
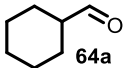
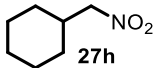
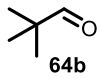
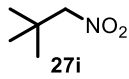
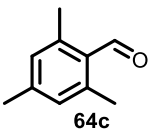
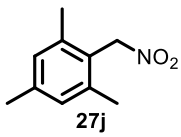
Zur Untersuchung des Einflusses verschiedener Substituenten des Silylnitronats wurden zunächst unterschiedliche Nitro-Verbindungen synthetisiert, welche anschließend in das entsprechende Silylnitronat überführt wurden.

##### Synthese unterschiedlicher Silylnitronate

Alle kommerziell erhältlichen Nitro-Verbindungen wurden ohne weitere Aufreinigung direkt in das entsprechende Nitronat umgesetzt. Die Synthese weiterer Nitro-Verbindungen erfolgte entweder durch Substitution einer benzylichen Abgangsgruppe (**A**, Tabelle 6) durch ein Nitrit oder durch Oxidation eines Oxims (**B**) mittels Carbamidperoxid (Wasserstoffperoxid-Harnstoff Addukt; UHP). Route **A** wurde nach einer Vorschrift<sup>[64]</sup> von *Marcé et al.* durchgeführt und auf die entsprechenden Substrate **79a–79g** angewendet. Die zweistufige Route **B**, ausgehend von den kommerziell erhältlichen Aldehyden **64a–64c**, wurde bezüglich der Oximbildung nach einer Vorschrift<sup>[65]</sup> von *Minakata et al.* durchgeführt und die folgende Oxidation mit UHP und Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) nach einer Vorschrift<sup>[66]</sup> von *Petrini et al.*

Tabelle 6: Synthese unterschiedlicher Nitro-Verbindungen **27**, entweder aus dem Bromid **79** durch Substitution (**A**) oder aus dem Aldehyd **64** durch Oxidation (**B**).

$  \begin{array}{ccccc}  \text{R-Br} & \xrightarrow[\text{Et}_2\text{O, 0 °C auf } \Delta]{\text{AgNO}_2} & \text{R-NO}_2 & \xleftarrow[\text{2) UHP, TFAA, Na}_2\text{HPO}_4]{\text{1) HONH}_2 \cdot \text{HCl, py. CH}_2\text{Cl}_2, \text{rt}} & \text{R-CHO} \\  \textbf{79} & \textbf{A} & \textbf{27} & \textbf{B} & \textbf{64}  \end{array}  $				
Eintrag	Edukt	Route	Produkt	Ausbeute in %
1 <sup>[64]</sup>	 <b>79a</b>	<b>A</b>	 <b>27a</b>	51 (85)
2 <sup>[64]</sup>	 <b>79b</b>	<b>A</b>	 <b>27b</b>	87 (89)
3	 <b>79c</b>	<b>A</b>	 <b>27c</b>	83

4		A		37
5 <sup>[64]</sup>		A		88 (90)
6 <sup>[64]</sup>		A		95 (89)
7		A		52
8 <sup>[65,66]</sup>		B		14 (68)
9		B		16
10		B		53

Angegebene Ausbeuten sind isolierte Ausbeuten; Ausbeuten in Klammern () sind Literaturausbeuten.

Die Synthese durch Substitution konnte in den meisten Fällen der in der Literatur angegeben Ausbeute entsprechend gut reproduziert werden (Tabelle 6, Einträge 1, 2, 5 und 6). Bis auf das Nitronaphthyl-Derivat **27d** (Eintrag 4), welches mit einer Ausbeute von 37% erhalten wurde, konnten mit dieser Methode akzeptable (Eintrag 7) bis gute Ausbeuten (Eintrag 3) erreicht werden. Die Oxidation der Oxime nach *Petrini et al.* konnte ausschließlich beim Mesityl-Derivat **27j** (Eintrag 10) in einer akzeptablen Ausbeute von 53% durchgeführt werden. Die beiden anderen auf diese Weise synthetisierten Substrate konnten ausschließlich in geringen Ausbeuten von 14% bzw. 16% (Einträge 8 und 9) erhalten werden. Problematisch ist hierbei die Reaktionsführung, in der sowohl eine Kühlung des Substrats als auch des Reagenzes simultan bewerkstelligt werden muss. Wird das Reagenz nicht ausreichend gekühlt, kommt es zu einer

exothermen Reaktion von UHP mit TFAA im Tropftrichter und dadurch zu einer vorzeitigen Ausbildung des reaktiven Oxidationsmittels.

Die Synthese der Silylnitronate erfolge in allen Fällen durch Deprotonierung mit Triethylamin und Zugabe von *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (Tabelle 7). Die Aufreinigung erfolgte durch anschließende Filtration über Kieselgur, wodurch die Silylnitronate in sehr guten Ausbeuten erhalten werden konnten.

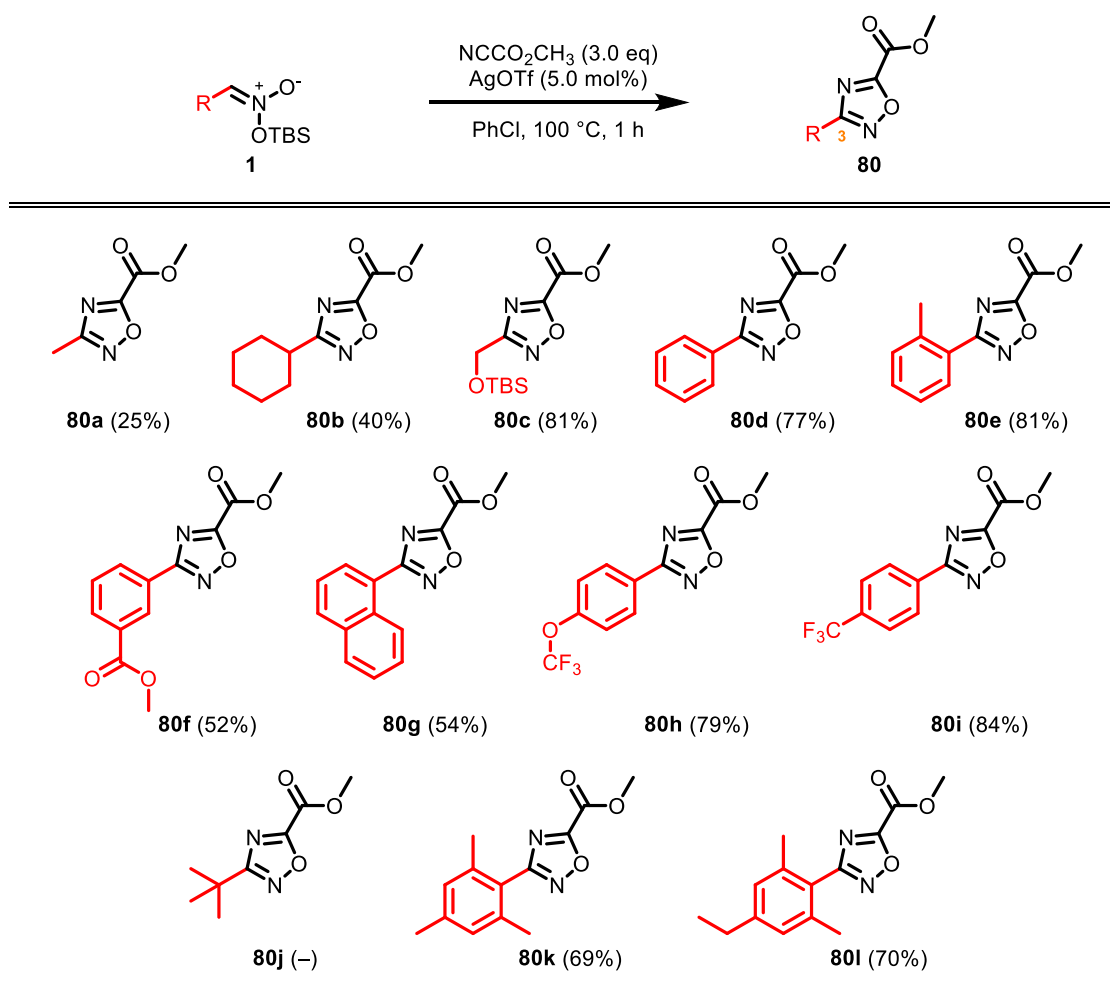
Tabelle 7: Synthese unterschiedlicher Silylnitronate **1** durch Zugabe von NEt<sub>3</sub> und TBSCl.

$$\begin{array}{ccc}
 \text{R}-\text{CH}_2-\text{NO}_2 & \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{ rt, 4 h}]{\text{TBSCl, NEt}_3} & \text{R}-\text{CH}=\text{N}^+-\text{O}^-\text{OTBS} \\
 \textbf{27} & & \textbf{1}
 \end{array}$$

Eintrag	R	Ausbeute in % <sup>a</sup>	Eintrag	R	Ausbeute in % <sup>a</sup>
1	CH <sub>3</sub>	86	7	Naphthyl	80
2 <sup>b</sup>	CH <sub>2</sub> OH	73	8	<i>p</i> -OCF <sub>3</sub> -Ph	89
3	Cyclohexyl	99	9	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> -Ph	95
4	Ph	67	10	<i>tert</i> -Butyl	68
5	<i>o</i> -CH <sub>3</sub> -Toluol	97	11	Mes	90
6	<i>o</i> -CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -Ph	89	12	<i>p</i> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -Mes	97

<sup>a</sup> isolierte Ausbeute; <sup>b</sup> 2.10 eq von TBSCl und NEt<sub>3</sub> wurden verwendet.

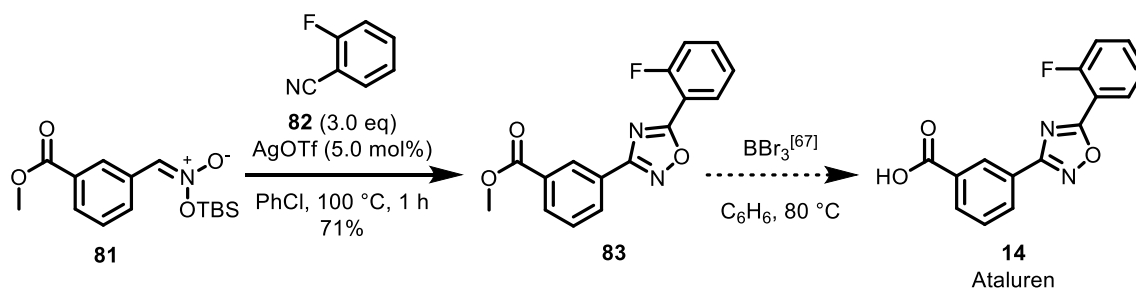
Mit den synthetisierten Silylnitronaten wurde anschließend der Einfluss auf den Ablauf der Cycloaddition zum 1,2,4-Oxadiazol untersucht (Tabelle 8).

Tabelle 8: Untersuchungen zur Toleranz unterschiedlicher Substituenten am Silylnitronat **1**.

Angegebene Ausbeuten sind isolierte Ausbeuten.

Festzustellen ist, dass die Reaktion eine Abhängigkeit zur Hybridisierung des benachbarten Kohlenstoffatoms aufweist. Bei einem  $sp^3$ -hybridisierten Kohlenstoffatom sind die Ausbeuten im unteren Bereich (**80a**, 25% und **80b**, 40%; Tabelle 8) angesiedelt. Hierbei zeigt sich, dass der sterische Anspruch sowie das Vorhandensein eines Wasserstoffatoms einen Einfluss auf die Reaktion aufweist. Ist der sterische Anspruch sehr hoch, wie im Falle des *tert*-Butyl-Derivats **80j**, wurde keine Bildung des gewünschten Cycloaddukts beobachtet. In diesem Fall konnte nur die desilylierte Nitro-Verbindung isoliert werden. Eine elektronendonierende Gruppe, wie der verwendete Silylether **80c** (81%) sorgt für eine Erhöhung der Ausbeute. Reaktionen mit  $sp^2$ -hybridisierten Kohlenstoffatomen führen zu einer wesentlich höheren Ausbeute (54-84%). Ausschließlich beim Naphthyl-Derivat **80g** und dem elektronenziehenden Ester **83f** sank die Ausbeute, welche ansonsten im Bereich von 70-80% liegt. Ein einfach sowie zweifach *ortho*-substituierter Aromat (**80e** 81%; **80k** 69% und **80l** 70%) sorgt für keine Einbußen in den Ausbeuten im Vergleich zum unfunktionalisierten Phenyl-Derivat **80d** (77%).

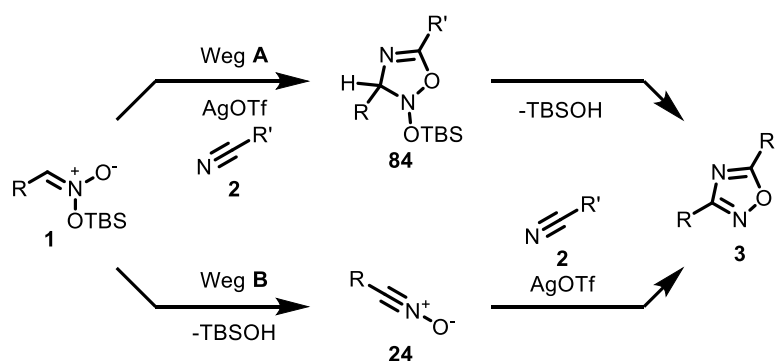
Die untersuchte Methode wurde anschließend auf die Synthese des Ataluren-Vorläufers **83** angewendet (Schema 19). Dieser konnte ausgehend vom Silylnitronat **81** in 71% zu dem gewünschten Addukt umgesetzt werden. Die folgende Hydrolyse des Methylester wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt, da sie in der Form bereits in der Literatur beschrieben ist.<sup>[67]</sup>



Schema 19: Synthese der Ataluren-Vorstufe **83** entsprechend der untersuchten Methode.

## 5 – Untersuchungen zum mechanistischen Ablauf der Cycloaddition

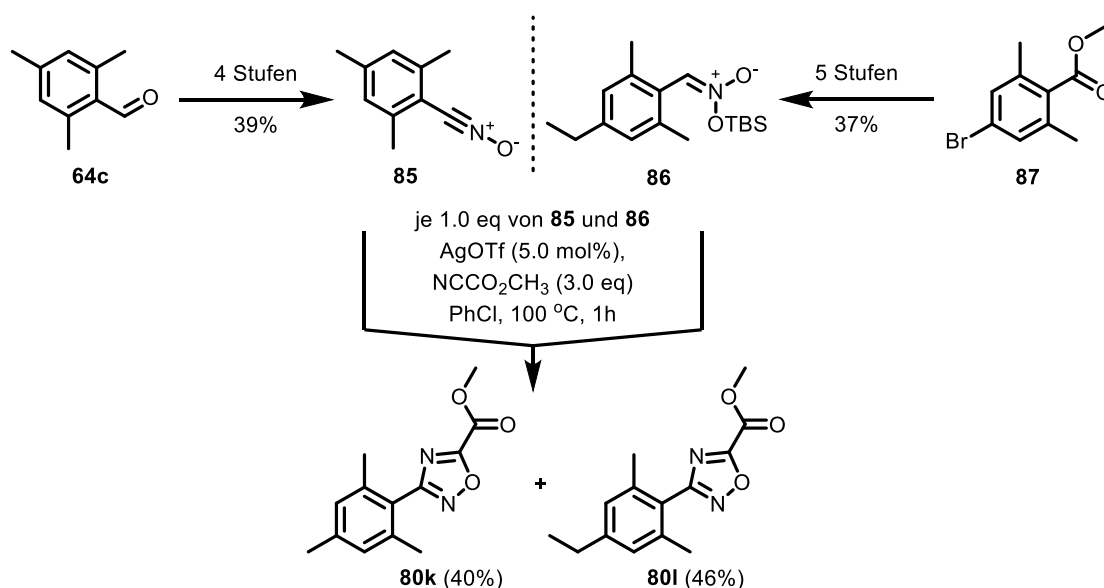
Um ein tieferes Verständnis der Reaktion zu erhalten, wurde der Fokus auf den mechanistischen Verlauf gelegt. Hierbei wurden die beiden theoretischen Wege **A** und **B** miteinander verglichen und entsprechende Versuche dazu durchgeführt (Schema 20). Weg **A** beschreibt die Cycloaddition als ersten Schritt mit abschließender Spaltung der Silylethergruppe, während Weg **B** mit der Eliminierung von TBSOH unter Ausbildung des Nitriloxids **24** beginnt und die Cycloaddition zum Schluss der Reaktion stattfindet.



Schema 20: Denkbare Mechanismen zur Bildung des 1,2,4-Oxadiazols **3**.

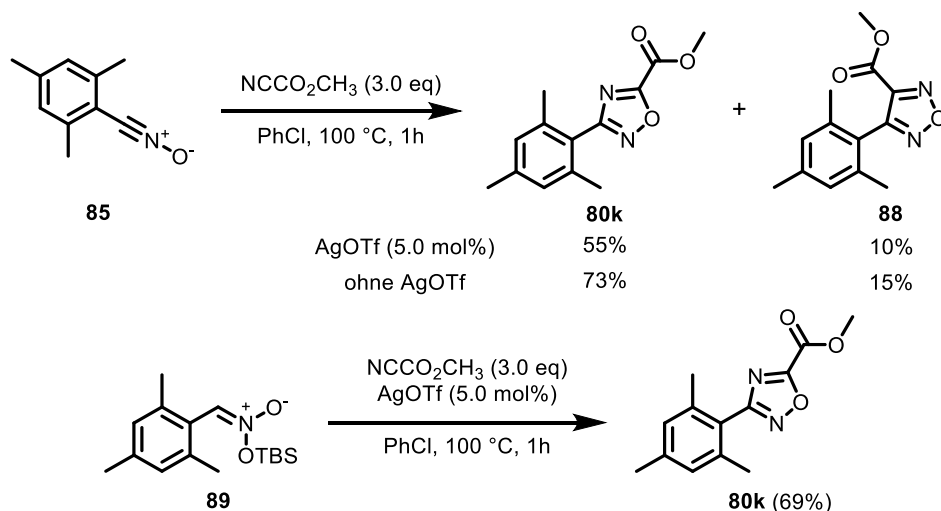
Unterschiedliche Experimente wurden zur Beantwortung dieser Fragestellung erarbeitet und durchgeführt. Eines dieser Experimente beschreibt eine Konkurrenzreaktion von Mesitylnitriloxid<sup>[68]</sup> (**85**, 1.0 eq), hergestellt aus Mesitaldehyd (**64c**) und dem Silylnitronat **86** (dargestellt über 5 Stufen in einer Gesamtausbeute von 37% aus dem Ester **87**, Schema 21). Die Methode wurde auf die Reaktion angewandt und das Rohproduktgemisch mittels GC-Messungen

untersucht. Hierbei zeigte sich, dass beide Oxadiazole (**80k** und **80l**) in einem ähnlichen Verhältnis zueinander gebildet wurden. Mit Hilfe des Konkurrenzexperiments konnte weder Weg **A** noch **B** ausgeschlossen werden, wodurch beide weiterhin eine mögliche Route darstellen.



Schema 21: Konkurrenzexperiment von Nitriloxid **85** und Silylnitronat **86** mit Methylcyanoformiat.

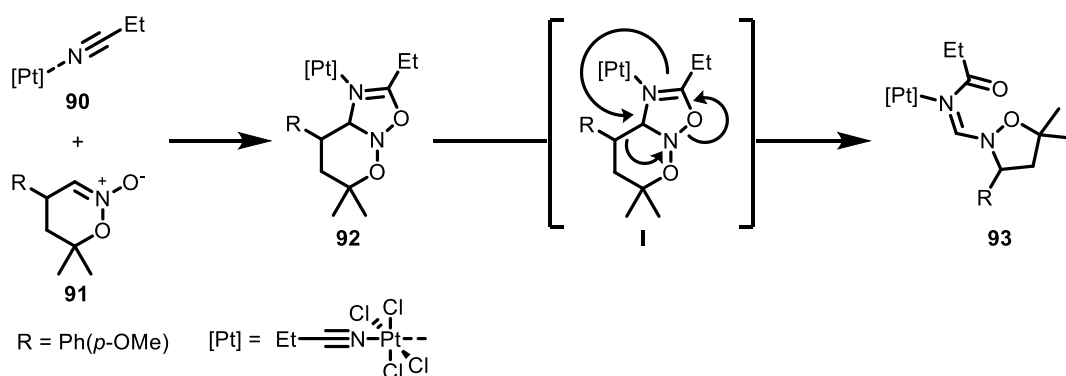
Weitere mechanistische Einblicke erbrachten Untersuchungen zur Regioselektivität der Cycloaddition (Schema 22). Unter Verwendung aromatischer Substituenten ist bekannt, dass sich neben dem gewünschten Cycloaddukt **80k** auch das 1,2,5-Cycloaddukt **88** (vgl. Schema 2) ausbilden kann.<sup>[5]</sup> Die Bildung dieser Addukte konnten bei der Reaktion des Nitriloxids **85**, ob mit oder ohne Silbersalz, in einem ähnlichem Verhältnis beobachtet werden. Wird die Reaktion mit dem Silylnitronat **89** nach den Bedingungen der Methode durchgeführt, ist ausschließlich die Bildung des gewünschten 1,2,4-Cycloaddukts **80k** zu beobachten.



Schema 22: Ergebnisse der Regioselektivitätsuntersuchungen zur Bildung der Oxadiazole.

In allen zuvor durchgeführten Cycloadditionen, Tabelle 5 und Tabelle 8, wurde ausschließlich das gewünschte 1,2,4-Cycloaddukt beobachtet. Diese Ergebnisse weisen daraufhin, dass Weg **A** gegenüber Weg **B** wahrscheinlicher ist. Der Silber-Katalysator kann sowohl an das Nitril **2** als auch an das Silylnitronat **1** koordinieren und diese aktivieren.

Im Gegensatz dazu beschrieben *Bokach et al.* eine Aktivierung von Nitrilen mit Platin(IV)-Komplexen (Schema 23). Diese aktivierten Komplexe **90** versuchten die Autoren in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition mit Alkylnitronaten **91**, in das 1,2,4-Oxadiazol umzusetzen. Anstelle der Ausbildung des Oxadiazol-Strukturmotivs konnten die Autoren ausschließlich *N*-Acylimine **93** isolieren, welche vermutlich nach einem Stickstoff-Sauerstoff-Bindungsbruch entstehen. Eine Hydrolyse des *N*-Acylimins **93** führte nach Deacylierung anschließend zum Oxazolidin.<sup>[69]</sup>

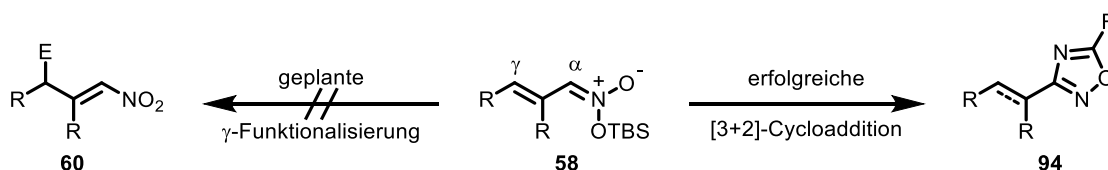


Schema 23: Platin(IV)-katalysierte Bildung von *N*-Acyliminen **93** nach *Bokach et al.*<sup>[69]</sup>



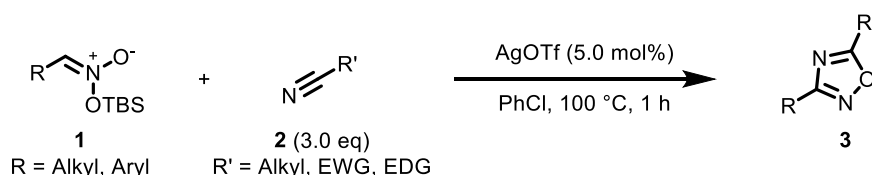
## A-IV Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit konnte die geplante vinyloge Funktionalisierung von Silylnitronaten **58**, in  $\gamma$ -Position nicht erfolgreich durchgeführt werden (Schema 24). Stattdessen gelang die selektive Darstellung eines, bei den Untersuchungen angefallenen Heteroaromaten **94**. Dieser Heteroaromat **94** ist das Ergebnis einer *Lewis*-Säure-katalysierten Cycloaddition des Silylnitronats **58** mit unterschiedlich funktionalisierten Nitrilen. Diese Art der Reaktivität von Silylnitronaten wurde zu dem Zeitpunkt in der Literatur noch nicht beobachtet.



Schema 24: Geplante  $\gamma$ -Funktionalisierung und erfolgreich durchgeführte 1,2,4-Oxadiazolbildung.

Zur selektiven Darstellung der 1,2,4-Oxadiazole **94** wurden unterschiedliche Untersuchungen durchgeführt. Unter Verwendung verschiedener Lösungsmittel stellte sich heraus, dass die Bildung der 1,2,4-Oxadiazole **94** in unpolaren, nicht koordinierenden Lösungsmitteln, wie Chlorbenzol oder Toluol, die besten Ausbeuten lieferten. Die Ergebnisse legen nahe, dass stärker koordinierende Lösungsmittel, wie THF oder 1,4-Dioxan, die zugrunde liegende Cycloaddition behindern. Weitere Untersuchungen unterschiedlicher Katalysatorsysteme zeigten, dass mehrere gut lösliche Triflatsalze, wie beispielsweise Ytterbiumtriflat und Silbertriflat, die Bildung des Cycloaddukts **94** katalysieren. Silbertriflat, welches als  $\pi$ -Säure die Aktivierungsbarriere der Reaktion am effektivsten senkte, lieferte bei den Untersuchungen die höchsten Ausbeuten. Aufgrund weiterer Optimierungen konnte die anfänglich verwendete Katalysatorbeladung von 10 mol% auf 5.0 mol% gesenkt werden. Zusätzlich kann die Reaktion sowohl unter milden Bedingungen bei rt in 18 h sowie bei 100 °C in 1 h durchgeführt werden (Schema 25).



Schema 25: Optimierte selektive 1,2,4-Oxadiazolbildung eines Silylnitronats **1** mit unterschiedlichen Nitrilen **2** unter Silbertriflat-Katalyse.

Untersuchungen zum Einfluss funktioneller Gruppen am Nitril **2** zeigten, dass bis auf Cyanamid alle getesteten Nitrile erfolgreich zum 1,2,4-Oxadiazol **73a-73k** umgesetzt werden konnten (Abbildung 9). Bei der Verwendung aliphatischer sowie halogener Methylnitrile konnten gute

bis sehr gute Ausbeuten von 72-84% (**73a**, **73c-73g**) erreicht werden. Ebenfalls konnten höher funktionalisierte Cyanide mit beispielsweise elektronenziehenden bzw. donierenden Gruppen eingesetzt werden. Hierbei stellte sich heraus, dass elektronenarme Nitrile das Cycloaddukt **73h** und **73i** in exzellenten Ausbeuten (98%) lieferten. Die Bildung des 1,2,4-Oxadiazols **73j** mit elektronendonierenden Gruppen, wie Ether, konnten dagegen in ausschließlich moderaten Ausbeuten von 66% durchgeführt werden. Aliphatische freie Alkohle **73b** konnten ebenfalls in ausschließlich moderaten Ausbeuten (50%) umgesetzt werden. Abschließend gelang ebenfalls die Umsetzung von Heteroaromaten unter Ausbildung des Thiophens **73k** in sehr guten Ausbeuten.

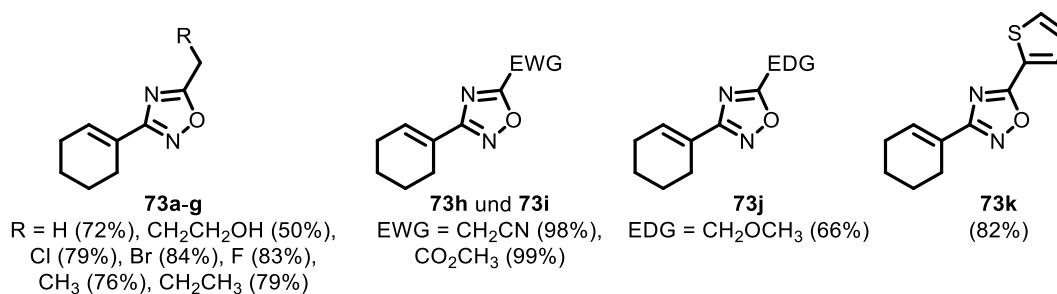


Abbildung 9: Erfolgreiche Cycloaddition unterschiedlich funktionalisierter Nitrile zum 1,2,4-Oxadiazol.

Neben dem Einfluss am Nitril wurde der Einfluss des Silylnitronats auf die Cycloadduktbildung untersucht. Hierzu wurden zunächst unterschiedliche aliphatische sowie aromatische Silylnitronate dargestellt. Bei der Cycloadduktbildung wurde anschließend festgestellt, dass die Hybridisierung bzw. Ladungsdichte des benachbarten Kohlenstoffatoms zum Silylnitronat einen maßgeblichen Einfluss auf die Reaktion hat (Abbildung 10). Unter Verwendung sp<sup>3</sup>-hybridisierter Kohlenstoffatome gelang die Umsetzung des *tert*-Butylderivats nicht. Aktivierte Silylether **80c** konnten jedoch in sehr guter Ausbeute (81%) umgesetzt werden, wo hingegen andere nicht aktivierte aliphatische Silylnitronate das 1,2,4-Oxadiazol **80a** und **80b** in geringen Ausbeuten von 25-40% bildeten. Aromatische sp<sup>2</sup>-hybridisierte Kohlenstoffatome hingegen konnten in moderaten bis sehr guten Ausbeuten 52-84% zum 1,2,4-Oxadiazol **80d-80i**, **80k** und **80l** umgesetzt werden. Diese Ergebnisse deuten letztlich daraufhin, dass der elektronische Einfluss in direkter Nachbarschaft maßgeblich für die Reaktion ist.

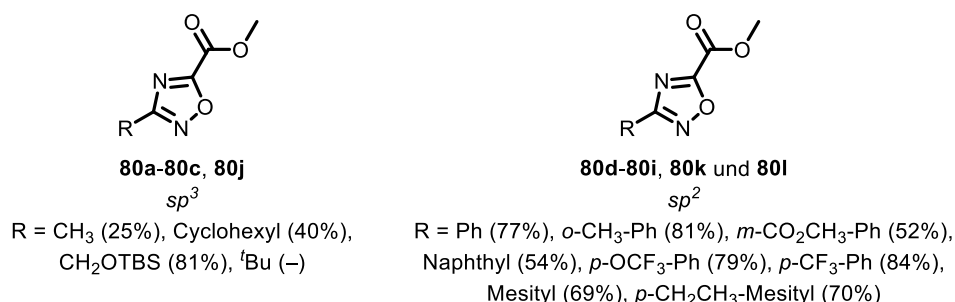
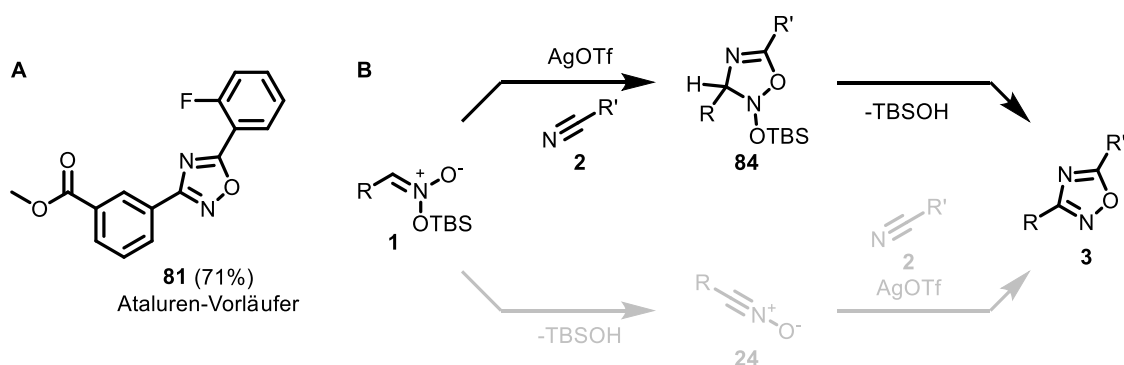


Abbildung 10: Untersuchungen unterschiedlicher Silylnitronate auf die Cycloaddition.

Weiterhin gelang die Synthese des Vorläufers **81** von Ataluren (**14**; vgl. Abbildung 4), einem Medikament, welches Verwendung bei der Behandlung der Muskeldystrophie, von Typ Duchenne, Anwendung findet, in einer Ausbeute von 71% (Schema 26; **A**). Zusätzlich deuten mechanistische Studien daraufhin, dass die Cycloaddition vermutlich nicht über die Bildung des reaktiven Nitriloxids **24** verläuft und dass sich stattdessen die Silylgruppe unter Aromatisierung des 1,2,4-Oxadiazols **3** abspaltet (**B**).

Schema 26: Synthese des Ataluren-Vorläufers **81** (**A**) und mechanistische Untersuchungen zum Ablauf der Cycloaddition (**B**).

Somit konnte im Rahmen dieser Arbeit eine neue Synthesemethode zur Darstellung von 1,2,4-Oxadiazolen **3** erarbeitet werden. Aufgrund der höheren Toleranz an funktionellen Gruppen gegenüber bestehenden Synthesemethoden ist diese Methode eine gute Ergänzung. Weitere Untersuchungen sollten sich auf eine optimierte Umsetzung aliphatischer Silylnitronate konzentrieren.

## B-I Einleitung zur Synthese von Cyclooctinen

Cyclooctin **97** gilt als das kleinste bei Raumtemperatur und als Reinsubstanz stabile zyklische Alkin (Abbildung 11). Die hohe Reaktivität des unfunktionalisierten Cyclooctins **97** wurde bereits 1961 von *Wittig et al.*<sup>[70]</sup> beschrieben und basiert auf dem für ein sp-hybridisiertes Kohlenstoffatom ungewöhnlichen Winkel von 160°.<sup>[71]</sup> Aufgrund der Verzerrung kommt es zum Auftreten einer Ringspannung von 75.3 kJ mol<sup>-1</sup>, welche verglichen zum Cyclopropan mit 117 kJ mol<sup>-1</sup> relativ gering erscheint. Jedoch sind beide Struktur motive hoch reaktiv. Höhere Homologe wie Cyclononin **98** (12.5 kJ mol<sup>-1</sup>, 170°) und Cyclodecin **99** (0 kJ mol<sup>-1</sup>, 172°) weisen wesentlich geringere Spannungen auf, auch wenn sie den idealen Winkel von 180° nicht erreichen.<sup>[71,72]</sup> Von den niedrigeren Homologen kann bei sehr niedrigen Temperaturen Cycloheptin **96** nachgewiesen werden, während Cyclohexin **95** oder Cyclopentin nur als kurzlebige Intermediate in Reaktionen auftreten.<sup>[70]</sup>

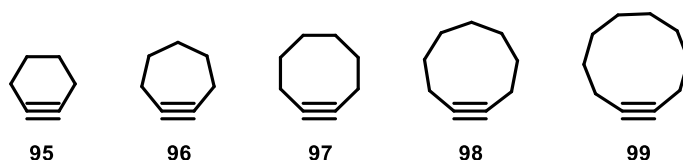
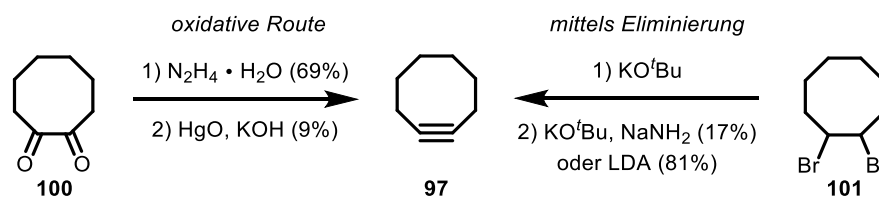


Abbildung 11: Unterschiedliche bei Raumtemperatur stabile **97-99** und nicht stabile Cycloalkyne **95** und **96**.

### 1 – Synthesemethoden zur Darstellung von Cyclooctinen

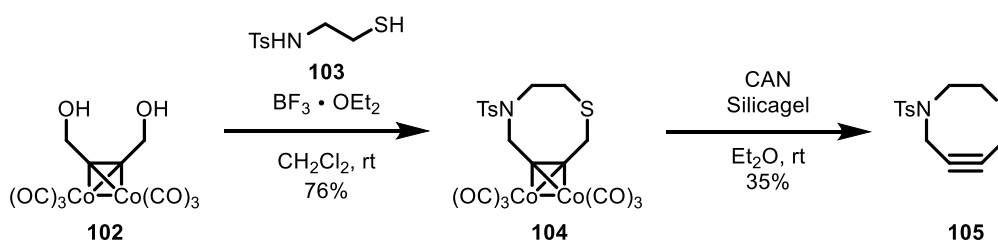
Die erste bekannte Darstellung des Cyclooctins **97** wurde 1953 von *Blomquist et al.* publiziert.<sup>[73]</sup> *Blomquist et al.* berichteten, dass unter basischen Bedingungen aus dem Hydrazon durch anschließende Behandlung mit Quecksilberoxid Cyclooctin **97** synthetisiert werden kann (Schema 27). Allerdings ist diese Methode aufgrund der drastischen Bedingungen, der schlechten Ausbeute von 9% und der Bildung zahlreicher, schlecht abtrennbarer Nebenprodukte, für eine selektive Synthese weniger geeignet. 1968 zeigten *Wittig* und *Dorsch*, dass Cyclooctin **97** ebenfalls durch eine doppelte HBr-Eliminierung, ausgehend von 1,2-Dibromcyclooctan **100**, mit Kalium-*tert*-butanolat erhalten werden kann. Alternativ kann zunächst das Vinylbromid isoliert werden und das verbliebene Bromid durch Eliminierung unter Verwendung von beispielsweise geschmolzenem Natriumamid (200-210 °C) umgesetzt werden. Auf diesem Weg gelang die Eliminierung des (*E*)-Vinylbromids zum Cyclooctin **97** in mäßigen Ausbeuten von 17%.<sup>[74]</sup> Diese Methode findet in abgewandelter Form in heutigen Synthesen weiterhin ihre Anwendung. Als Basen werden beispielsweise LDA oder Hexamethyldisilazide verwendet, die bei tiefen

Temperaturen schonender zum gewünschten Produkt führen. Diese Eliminierungen verlaufen in moderaten Ausbeuten und die Reaktionsprotokolle werden auch an funktionalisierten Cyclooctinen angewendet.<sup>[75]</sup>



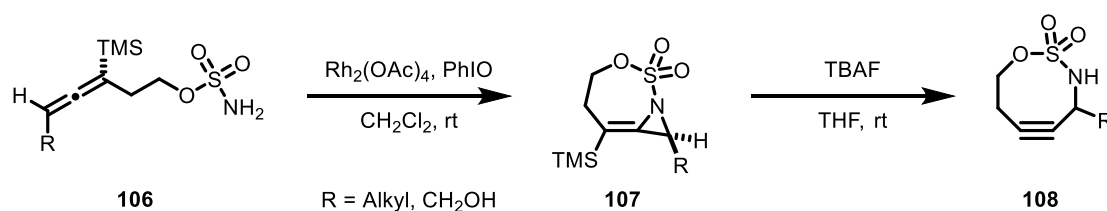
Schema 27: Cyclooctinbildung nach oxidativer Entfernung von  $\text{N}_2$  oder Basen-vermittelter Eliminierung.<sup>[74,75]</sup>

Neuere Synthesemethoden unterschiedlicher Hetero-Cyclooctine sehen vor, den Ring während der Synthese aufzubauen und nicht von Beginn an mitzubringen und zu modifizieren. *Tomooka et al.* verwendeten hierfür den mit Kobalt geschützten Dikobalthexacarbonyl-Alkin-Komplex **102**, welcher mit einem geeigneten Nukleophil **103** in einer doppelten *Nicholas*-Reaktion in den Kobalt-Octin-Komplex **104** überführt wird. Die abschließende Dekomplexierung des Kobalts unter oxidativen Bedingungen führte anschließend in nur mäßigen Ausbeuten von 35% zum Hetero-Cyclooctin **105**.<sup>[76]</sup>



Schema 28: Hetero-Cyclooctinbildung nach *Tomooka et al.*<sup>[76]</sup>

Eine weitere Synthese bedient sich einer neuartigen Ringerweiterung eines gespannten Aziridins. Für die Regioselektivität der Rhodium-katalysierten Aziridinbildung spielt die TMS-Gruppe am Allen **106** eine entscheidende Rolle. *Schomaker et al.* beschreiben, dass der  $\beta$ -Siliziumeffekt, Hyperkonjugation und die damit einhergehende Stabilisierung einer positiven Ladung in  $\beta$ -Position sowie der sterische Anspruch der Trimethylsilyl-Gruppe maßgeblich für die Regioselektivität sind. Die anschließende Umsetzung mit TBAF führt unter Eliminierung der Trimethylsilyl-Gruppe zur Öffnung des Aziridins **107** und zur darausfolgenden Bildung des bei Raumtemperatur stabilen gespannten Cyclooctins **108**.<sup>[77]</sup>



Schema 29: Rhodium-katalysierte Aziridinbildung und anschließende Ringerweiterung nach *Schomaker et al.* zum Cyclooctin **108**.<sup>[77]</sup>

## 2 – Unterschiedliche Einflüsse zur Aktivierung des Cyclooctins

An der Aktivierung des Cyclooctins sind maßgeblich zwei Einflüsse beteiligt. Einer dieser Einflüsse ist die klassische Aktivierung durch Beeinflussung des Winkels am zyklischen Alkin und damit einhergehender Erhöhung der Spannung. Als Beispiele dienen hier BCN<sup>[78]</sup> (**109**, Bizyκλο[6.1.0]nonin), welches die Spannung durch Anbringen von gespannten Ringen erhöht oder DIBONE<sup>[79]</sup> (**110**, 4-Dibenzocyclooctinon), welches die Spannung, durch die in direkter Nachbarschaft liegenden sp<sup>2</sup>-hybridisierten Zentren, erhöht (Abbildung 12). Ein weiterer Weg der Aktivierung ergibt sich aus den elektronischen Einflüssen von Heteroatomen im oder am Ring. Als Beispiele dienen DIFO<sup>[80]</sup> (**111**, Difluorocyclooctin), das sowohl von elektronischen Effekten als auch einer erhöhten Spannung profitiert sowie *Tomookas*<sup>[76]</sup> und *Schomakers*<sup>[77]</sup> Octine **105** und **108**, welche ausschließlich von einer elektronischen Aktivierung profitieren.<sup>[81]</sup>

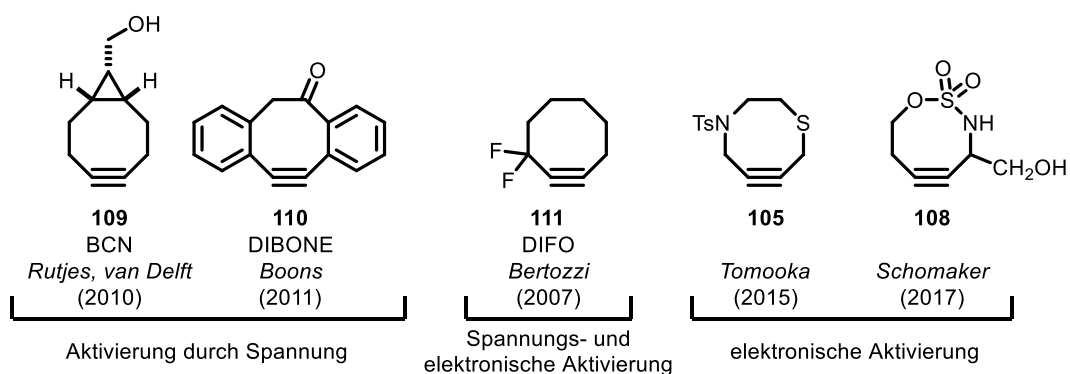


Abbildung 12: Literaturbeispiele zu aktivierten Cyclooctinen durch Spannung sowie durch elektronische Einflüsse.<sup>[76–80]</sup>

Die elektronische Aktivierung erfolgt zum einen durch Induktion von exozyklisch angebrachten Heteroatomen, welche auf der  $\pi$ - $\sigma^*$ -Kohlenstoff-Heteroatom-Hyperkonjugation basiert (Abbildung 13). Zusätzlich wird die Cycloaddition entweder durch eine oder zwei elektrostatische C-H-F-Interaktionen positiv beeinflusst. Während die endozyklische Aktivierung auf Heteroatomen (O, N und S) in propargylier Position beruht, welche die Energiebarriere der spannungsvermittelten Alkin-Azid-Cycloaddition (engl. *strain-promoted alkyne-azide*

cycloaddition SPAAC) senken. Dies erfolgt durch die anti-periplanare Anordnung der Orbitale, welche in der Ebene des Alkin- $\pi$ -Systems liegen und somit die Orbitalüberlappung erhöhen.<sup>[77]</sup>

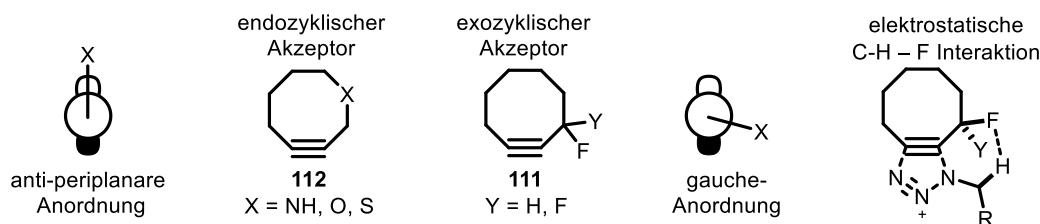


Abbildung 13: Elektronische Effekte einer SPAAC von endozyklischen und exozyklischen Cyclooctinen.<sup>[81]</sup>

Schomaker *et al.* verglichen die Reaktivitäten gängiger Cycloalkine in einer Huisgen-Reaktion (SPAAC) mit Benzylazid (Abbildung 14). Dabei stellten sie fest, dass BCN (**111**), DIBONE (**112**) und Schomakers-Octin **114** die Reaktion in der gleichen Größenordnung durchlaufen und in der Reaktivität nur minimale Unterschiede auftreten. DIFO (**113**) reagiert minimal langsamer mit Benzylazid als die zuvorgetesteten. Die Reaktivität von OCT **115** und Tomookas-Octin **107** ist um zwei Größenordnungen geringer. Diese reagieren somit deutlich langsamer als die anderen Octine.<sup>[77]</sup>

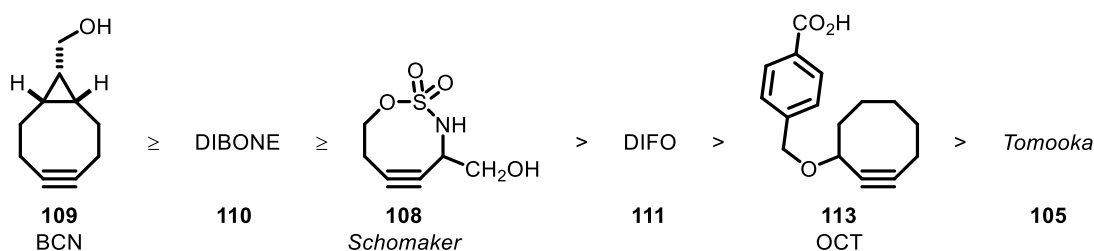


Abbildung 14: Kinetische Untersuchungen zur Huisgen-Reaktion (SPAAC) mit unterschiedlichen Cycloalkinen.<sup>[77]</sup>

Durch den ausschließlichen Fokus auf die Spannung im System erhöht sich zwar die Reaktionsgeschwindigkeit, allerdings leidet darunter die Regioselektivität und die Bildung von Regioisomeren ist nicht zu vermeiden. Durch den zusätzlichen Fokus auf elektronische Einflüsse kann die Regioselektivität der SPAAC gezielt beeinflusst werden.<sup>[77]</sup>

### 3 – Eigenschaften der Si(001)-Oberfläche und die Adsorption von organischen Molekülen

Moderne Elektronik basiert auf Halbleitermaterialien, die durch eine organische Funktionalisierung der Oberfläche von Elementen der Gruppe IV, wie Kohlenstoff (als Diamant), Silizium und Germanium, beruht. Diese Halbleitermaterialien finden in technologischen

Bereichen, wie der Sensorik, molekularen Elektronik, als mikroelektronische Bauteile sowie in der Photovoltaik ihre Anwendung.<sup>[82]</sup>

Anders als Metalloberflächen durchlaufen Halbleitermaterialien bei der Herstellung an ihrer Oberfläche meist eine Umstrukturierung ihrer obersten Lage.<sup>[83]</sup> Im Gegensatz zu Metalloberflächen, bei denen die Valenzelektronen nicht an individuelle Atome gebunden sind, weisen Halbleiter-Kristalle kovalente Bindungen zwischen den Atompaaaren auf. Diese Rekonstruktion der Oberfläche erfolgt üblicherweise unter Bedampfung mit Argon-Ionen bei hohen Temperaturen, was bei der Silizium-Oberfläche dazu führt, dass sich die einst in einem Kristallgitter geordneten Siliziumatome an ihrer obersten Lage zu Dimerreihen (reihenförmige 1 x 2-Muster; **114a**) umstrukturieren und somit die Energie der Oberfläche minimieren. Diese Bildung der Dimere erfolgt über zwei Valenzelektronen (engl. *dangling bonds*), dabei wird jeweils eines der Elektronen zur Dimerbildung zur Verfügung gestellt (**114b**; Abbildung 15).<sup>[84,85]</sup> Die Dimerbindung selbst besteht aus einer  $\sigma$ -Bindung und einer partiellen  $\pi$ -Bindung. Diese  $\pi$ -Wechselwirkung ist mit einer Energie von 2-8 kcal mol<sup>-1</sup> deutlich schwächer als die eines Olefins (64 kcal mol<sup>-1</sup>). Allerdings ist der vorhandene  $\pi$ -Bindungscharakter im Silizium ausreichend, um perizyklische Reaktionen mit organischen Molekülen einzugehen.<sup>[85]</sup> Zur Minimierung der Energie an der Oberfläche erfolgt nach der Dimerbildung eine Verkipfung des Dimers. Dies führt dazu, dass die verbliebenen Elektronen der *dangling bonds* sich im oberen Siliziumatom ( $\text{Si}_{\text{up}}$ ) paaren, während das untere Orbital des Siliziumdimers ( $\text{Si}_{\text{down}}$ ; **114c**) leer ist. Diese Verkipfung steht im Kontrast zur Rekonstruktion der Kohlenstoff(001)-Oberfläche, bei der die Atome horizontal zueinander ausgerichtet sind. Dies liegt bei der Kohlenstoff(001)-Oberfläche an der Distanz zwischen den Dimerreihen, welche gering genug ist, sodass die Ausbildung einer  $\pi$ -Bindung bevorzugt ist. Während beim Silizium-Dimer aufgrund der größeren Distanz die Überlappung geringer und somit die Verkipfung energetisch bevorzugt ist.<sup>[86]</sup>

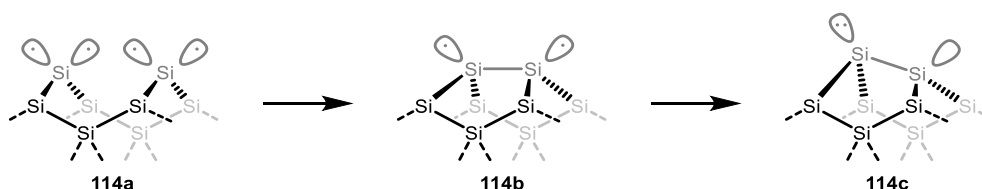


Abbildung 15: Schematische Darstellung der Oberflächen-Rekonstruktion **114a-114c** von Si(001).<sup>[85]</sup>

### Adsorption organischer Moleküle auf Si(001)

Die chemische Reaktivität kann aufgrund der zwitterionischen Struktur sowohl als elektrophil (am  $\text{Si}_{\text{down}}$ ) als auch als nukleophil (am  $\text{Si}_{\text{up}}$ ) angesehen werden. Diese Eigenschaft ermöglicht eine große Vielzahl an Reaktionen auf der Oberfläche.<sup>[85]</sup>



Unter Ausbildung von dativen Bindungen ist beispielsweise die Reaktion mit  $\text{BH}_3$ , einer *Lewis*-Säure, bekannt (Abbildung 16, a). Hierbei bildet sich bei der Annäherung von  $\text{BH}_3$  an die Oberfläche eine dative Bindung des  $\text{Si}_{\text{up}}$ -Atoms zum *Lewis*-sauren Zentrum aus und eine Bor-Wasserstoff-Bindung wird gebrochen. Dieser Bindungsbruch führt zur Sättigung des Dimers mit kovalent gebundenen Partnern.<sup>[87]</sup> Neben *Lewis*-Säuren können auch *Lewis*-basische Moleküle mit der Oberfläche reagieren. Bei der Annäherung eines  $\text{NH}_3$ -Moleküls an die Oberfläche bildet sich ebenfalls eine dative Bindung, diesmal allerdings vom *Lewis*-basischen Zentrum zum  $\text{Si}_{\text{down}}$  aus.<sup>[88]</sup>

Ein ähnliches Verhalten zu *Lewis*-basischen Molekülen weisen ungesättigte sowie aromatische Moleküle auf. Wird beispielsweise Ethylen auf der Oberfläche adsorbiert, zeigt sich, dass erst jedes zweite Dimer mit Ethylenmolekülen bedeckt ist und erst danach die Lücken mit weiteren Ethylenmolekülen geschlossen werden. Allerdings erfolgt die Adsorption nicht konzertiert, da diese entsprechend der *Woodward-Hoffmann*-Regeln symmetrieverboten ist (Abbildung 16).<sup>[89]</sup> Daher wird angenommen, dass dies über einen zweistufigen Prozess abläuft, indem die  $\pi$ -Bindungen des Alkens und des Dimers gebrochen werden und sich eine Diradikalspezies ausbildet. Diese Radikale reagieren anschließend miteinander und bilden die zweite  $\sigma$ -Bindung aus. Bei diesem Reaktionspfad ist zu beachten, dass eine Rotation um die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsachse möglich ist und somit die Stereoinformation verloren gehen kann. Alternativ ist auch denkbar, dass sich unter Erhalt der Stereoinformation die Bindung in die Silizium-Silizium-Bindung einschleibt.<sup>[90]</sup> Die hierbei beobachtete Reaktion besitzt eine sehr niedrige Energiebarriere von  $\leq 10 \text{ kJ mol}^{-1}$  aufgrund des zugrunde liegenden asymmetrischen Pfads über den  $\pi$ -Komplex. In Vergleich dazu würde eine Reaktion auf Kohlenstoff(001), einem symmetrischen Dimer mit einer ausgeprägten p-Bindung, eine deutlich höhere Energiebarriere aufweisen ( $\approx 90 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) und ist deshalb nach den *Woodward-Hoffmann*-Regeln verboten.<sup>[91]</sup>

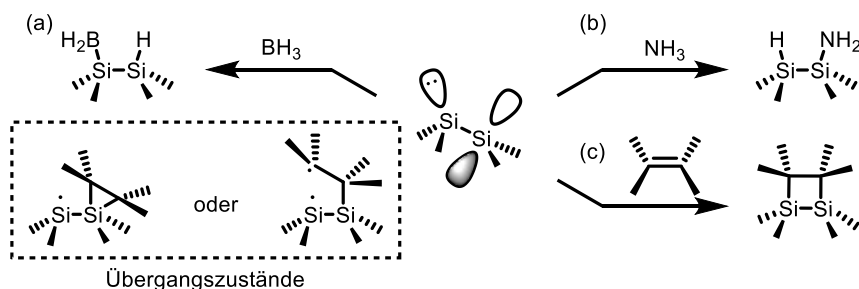


Abbildung 16: Literaturbeschriebene Reaktionen mit der  $\text{Si}(001)$ -Oberfläche. (a) Reaktion von  $\text{BH}_3$ .<sup>[87]</sup> (b) Reaktion von  $\text{NH}_3$ .<sup>[88]</sup> (c) Reaktion von Ethen.<sup>[90]</sup>

#### 4 – Vorarbeiten zur Funktionalisierung von Si(001) mit organischen Molekülen

In Kooperation der Arbeitskreise *Koert* und *Höfer* wurden erste Vorarbeiten zur chemoselektiven Funktionalisierung der Si(001)-Oberflächen unternommen. Bei diesen Arbeiten konnte festgestellt werden, dass unterschiedliche Adsorptionsmechanismen organischer Moleküle auf der Si(001)-Oberfläche zu beobachten sind. Die Unterscheidung erfolgt an Hand des Adsorptionsprozesses. Neben der zweistufigen Adsorption wird ebenfalls ein einstufiger Prozess beobachtet. Der zweistufige Prozess, welcher beispielsweise bei Ethylen<sup>[92]</sup> und Ethern<sup>[93]</sup> zu beobachten ist, zeigt sich, dass sich im ersten Schritt ein schwach dativ gebundener Komplex ausbildet (Abbildung 17). Hierbei doniert bei tiefen Temperaturen (50 K) das Sauerstoffatom des Ethermoleküls Elektronen in das leere p-Orbital des Si<sub>down</sub>. Wird die Temperatur anschließend erhöht (auf 300 K), zerfällt dieses Intermediat, indem der Komplex von einem benachbarten Si<sub>up</sub> angegriffen wird und sich dadurch eine neue Silizium-Kohlenstoff-Bindung ausbildet.<sup>[92–95]</sup>

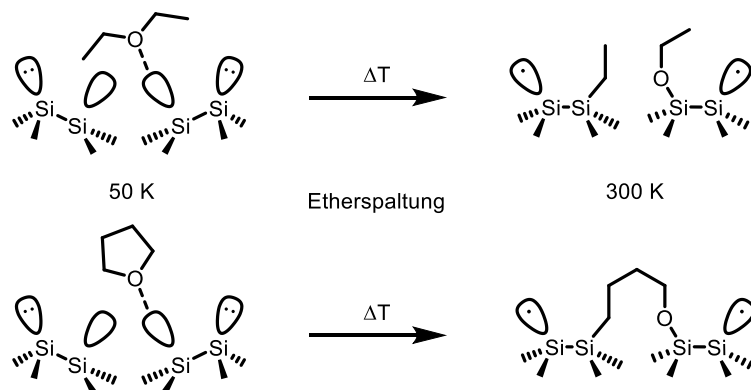


Abbildung 17: Adsorptionspfade von Et<sub>2</sub>O<sup>[94]</sup> und THF<sup>[95]</sup> auf Si(001).

*Tonner et al.* konnten in ihren Berechnungen zeigen, dass im Gegensatz dazu die gespannte Dreifachbindung im Cyclooctin **97** direkt oder pseudodirekt, also einstufig, adsorbiert. Diesen einstufigen Prozess begründen *Tonner et al.* zum einen mit der induzierten Elektrophilie durch die Ringspannung von ungefähr 0.8 eV sowie der höheren Reaktionsbarriere der Cycloaddition. Experimentelle Befunde belegen, dass bei der Adsorption des unfunktionalisierten Cyclooctins **97** ausschließlich zwei Konformationen des intakt gebliebenen Cyclooctins beobachtet werden können. Die erste Konformation beschreibt die Adsorption eines Cyclooctinmoleküls über zwei Silizium-Dimere (tritt zu 85% auf) und die zweite Adsorption über einem Silizium-Dimer. Hierbei wird angenommen, dass die Adsorption ebenfalls über die [2+2]-Cycloaddition verläuft und weitere denkbare Konformationen (Abbildung 18), wie eine Verbrückung oder Adsorption durch zwei Dimere, nicht auftreten. Im Unterschied dazu tritt beim Ethylen die verbrückte Spezies als dominante Konfiguration auf.<sup>[92]</sup> Es wird vermutet, dass sich das Cyclooctin aus energetischen Gründen über ein weiteres Dimer neigt, dieses verdeckt und somit eine weitere Adsorption in

direkter Nachbarschaft nicht ermöglicht. Der direkte Adsorptionspfad würde mittels Temperaturabhängigkeit des Anhaftkoeffizienten durch Molekularstrahlexperimente nachgewiesen.<sup>[96,97]</sup>

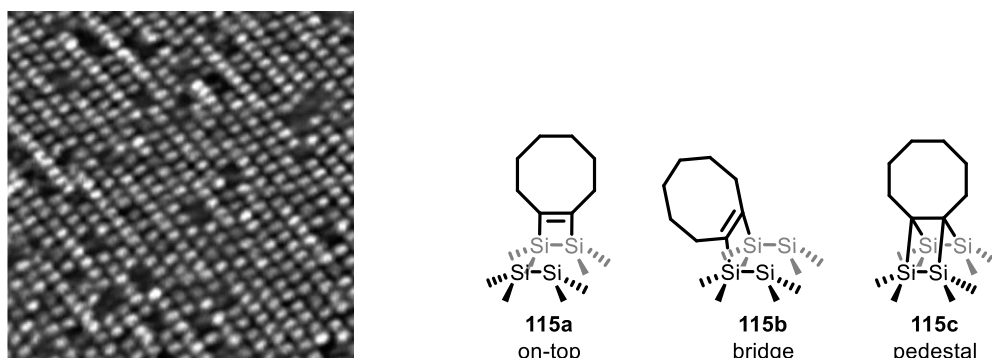


Abbildung 18: STM-Aufnahme einer 20 x 20 nm<sup>2</sup> Si(001)-Oberfläche beschichtet mit 0.51 mL Cyclooctin **97**, aufgenommen von Dürr *et al.*, sowie denkbare Cyclooctin-Konformationen auf der Si(001)-Oberfläche.<sup>[96]</sup>

Diese Ergebnisse ermöglichten weitere Untersuchungen zur chemoselektiven Adsorption von bifunktionalisierten Cyclooctinen. Hierzu wurden in der eigenen Arbeitsgruppe verschiedene bifunktionalisierte Octine hergestellt und dem Kooperationspartner Höfer zur weiteren Untersuchung übergeben. Verglichen mit den literaturbekannten XPS-Spektren von Et<sub>2</sub>O<sup>[94]</sup> konnten beim Octinether **116** bei unterschiedlichen Temperaturen keine Veränderungen festgestellt werden. Dies deutet auf eine konstante Bindungssituation des Octinethers **116** hin. Im Vergleich dazu kam es beim Diethylether (**117**) unter Temperaturerhöhung zur Ausbildung einer neuen Bindung und Energieverschiebung zu niedrigeren O-Bindungsenergien. Dies spricht dafür, dass die Reaktion ausschließlich an der Dreifachbindung des Octins stattfindet und dass aufgrund der Konstitution die zusätzliche Funktionalität nicht mit der Si(001)-Oberfläche in Kontakt kommt.<sup>[98]</sup>

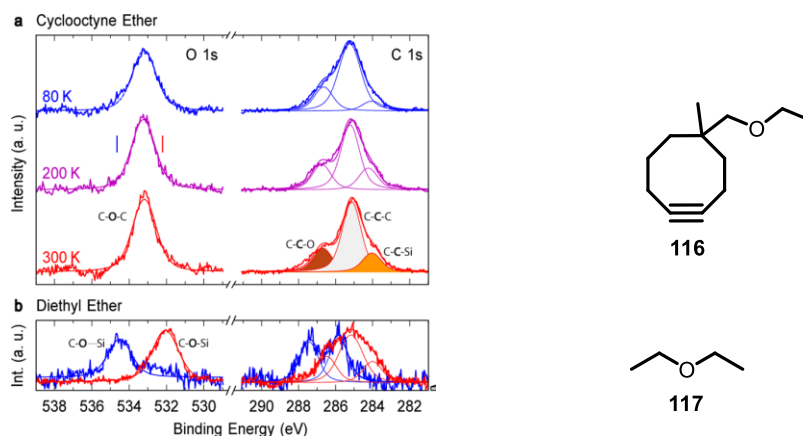


Abbildung 19: Gemessenes O-1s- und C-1s-XPS-Spektrum von Cyclooctinether **116** und Et<sub>2</sub>O (**117**), bei 80 K, 200 K und 300 K auf Si(001) von Dürr *et al.*<sup>[98]</sup>

## B-II Zielsetzung

Innere Grenzflächen zwischen zwei Festkörpern spielen beispielsweise bei Funktionsmaterialien eine wichtige Rolle. Um diese Grenzfläche zu untersuchen, sollten im Rahmen dieser Arbeit organische Moleküle synthetisiert und der Aufbau definierter Multilagen untersucht werden. Dieses Projekt besteht aus einer Kooperation der Arbeitsgruppen *Koert* und *Dürr* (Clusteroberflächen-Dynamik am Fachbereich Physik der *Justus-Liebig-Universität* Gießen), welche den Aufbau und die selektive Funktionalisierung (in Form von Reaktionsmechanismen) an der anorganischen Si(001)-Oberfläche untersuchen. Entscheidend für den Aufbau definierter Lagen ist eine chemoselektive Reaktion des organischen Moleküls mit der Oberfläche (Abbildung 20). Für den Aufbau der Multilagen sollten Cyclooctine mit unterschiedlichen Funktionalitäten eingesetzt werden. Vorarbeiten zu diesem Projekt deuten auf eine chemoselektive Reaktion von Cyclooctinen auf der Oberfläche hin.<sup>[96]</sup> Diese Chemoselektivität ist entscheidend für den definierten Multilagenaufbau auf der Si(001)-Oberfläche. Nach dem Anbringen der ersten Lage soll der Aufbau weiterer Lagen ebenfalls chemoselektiv erfolgen, sodass wiederum wohldefinierte Lagen entstehen. Dieser Prozess soll zudem beliebig oft wiederholbar sein, um Multilagen unterschiedlicher Schichtdicken realisieren zu können (Layer-by-Layer-Konzept; LbL).

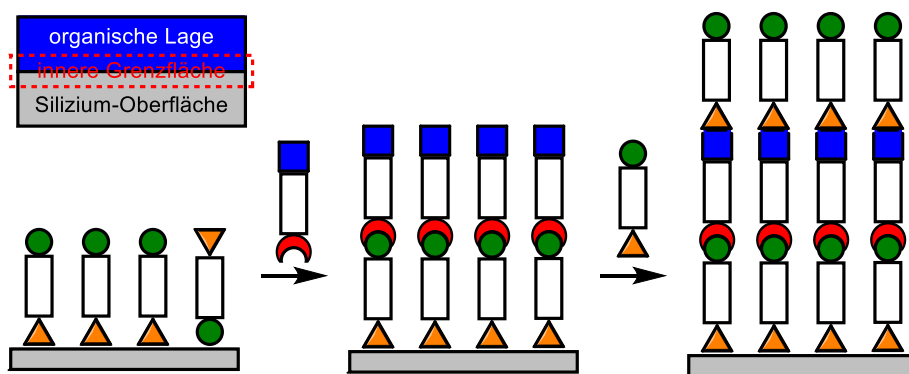


Abbildung 20: Schematische Darstellung der anorganisch-organischen Grenzfläche sowie ein selektiver Aufbau von durch kovalente Bindungen verbundenen Multilagen.

Zur Bearbeitung dieser Fragestellung sollten im Rahmen dieser Arbeit verschiedene Cyclooctine **4**, **118** und **119** mit unterschiedlichen Funktionalitäten synthetisiert und anschließend dem Kooperationspartner zur Verfügung gestellt werden (Abbildung 21). Die interne Dreifachbindung des Cyclooctins sollte bevorzugt mit den Silizium-Dimeren der Oberfläche reagieren, während weitere Funktionalitäten für eine spätere Funktionalisierung zur Verfügung stehen. Durch Anellierung eines Cyclopropylrings soll eine C<sub>2</sub>-Symmetrie des Moleküls erreicht werden. Am Cyclopropylring ist, neben der weiteren Funktionalität für den Aufbau

weiterer Lagen, eine Methylgruppe anzubringen. Diese Methylgruppe im Molekül soll dafür sorgen, dass die zusätzliche funktionelle Gruppe am Cyclopropylring nicht ebenfalls mit der Silizium-Oberfläche reagiert.

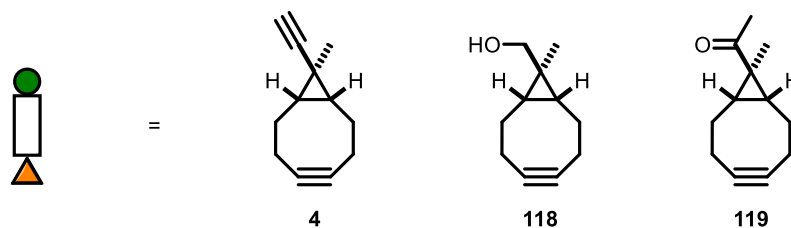


Abbildung 21: Zielstrukturen der zu synthetisierenden Cyclooctine **4**, **118** und **119**.

Im weiteren Verlauf sollte der Aufbau von Multilagen mit Hilfe der entsprechenden Funktionalitäten gemäß dem LbL-Konzept erarbeitet werden. Dieses Molekül sollte ebenfalls hinreichend chemisch differenzierbare Funktionalitäten besitzen, um die gewünschte Chemoselektivität zu gewährleisten. Vor der Übergabe an den Kooperationspartner sollte die Reaktivität und Selektivität der Moleküle zunächst in Lösung an einem Modellsystem überprüft werden. Als Modellsystem soll das Triazid **120** dienen, welches als eine molekulare Azid-funktionalisierte Oberfläche angesehen werden kann (Abbildung 22).

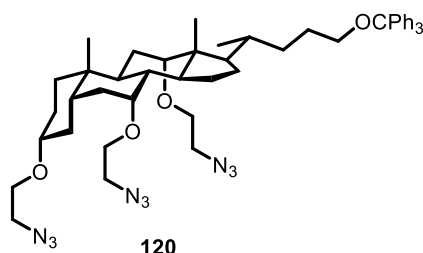


Abbildung 22: Das zu verwendende Azid-funktionalisierte Modellsystem **120** einer molekularen Oberfläche.

Weitere Untersuchungen an der anorganischen Si(001)-Oberfläche sollten mittels STM- und XPS-Spektroskopie erfolgen. Diese Untersuchungen sollten vom Kooperationspartner Christian Länger durchgeführt werden.

## B-III Ergebnisse und Diskussion

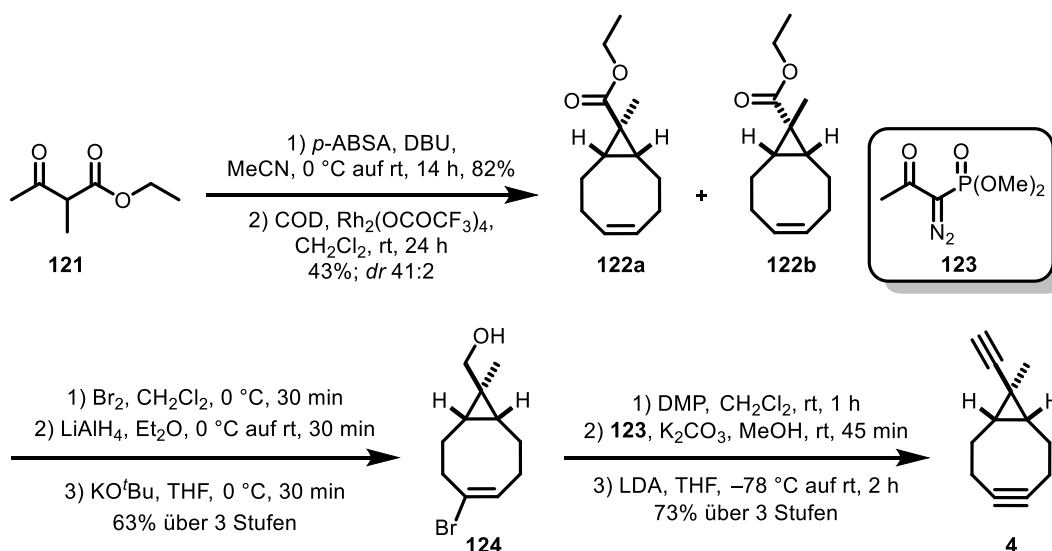
Teile dieses Kapitels wurden bereits vorab publiziert: N. Münster, P. Nikodemiak, U. Koert, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4296–4299.<sup>[99]</sup>

C. Länger, J. Heep, P. Nikodemiak, T. Bohamud, P. Kirsten, U. Höfer, U. Koert, M. Dürr, *J. Phys.: Condens. Matter* **2019**, *31*, 034001.<sup>[100]</sup>

### 1 – Vorarbeiten zur Synthese des *bis*-Alkins **4**

Im Rahmen der eigenen Masterarbeit konnten Vorarbeiten zur diastereoselektiven Synthese des *bis*-Alkins **4** geleistet werden (Schema 30). Ausgehend vom Ester **121** konnte in einer zweistufigen Sequenz die Cyclopropanierung zum Cyclopropylester **122** in einer Ausbeute von 43% (*dr* 41:2), nach vorhergehender Darstellung der Diazo-Verbindung, durchgeführt werden. Unter Verwendung des Dimeren  $\text{Rh}_2(\text{OCOCF}_3)_4$ -Katalysators konnte, im Rahmen der Untersuchungen, die höchste Ausbeute und Diastereoselektivität erreicht werden.<sup>[101]</sup>

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte die Katalysatorbeladung von 5.0 mol% auf 0.3 mol%, ohne Einbußen in der Ausbeute und Diastereoselektivität, reduziert werden. Das Vinylbromid **124** wurde nach anfänglicher Bromierung, Reduktion und einfacher Eliminierung bei tiefen Temperaturen über drei Stufen (63%) in ähnlichen Ausbeuten erhalten. Die Schlusssequenz mit Oxidation, *Ohira-Bestmann*-Reaktion und Eliminierung zum Cyclooctin **4** konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit ebenfalls erfolgreich reproduziert werden.



Schema 30: Optimierte Syntheseroute zum *bis*-Alkin **4** aus der eigenen Masterarbeit.<sup>[101]</sup>

Anschließend wurde das *bis*-Alkin **4** sowohl für den Aufbau von „Multilagen“ in Lösung als auch zur Adsorption auf der Si(001)-Oberfläche in hinreichender Menge dargestellt und dem Kooperationspartner, der Arbeitsgruppe Dürre (Fachbereich Physik der *Justus-Liebig-Universität* Gießen), übergeben.

## 2 – Studien zum Aufbau von „Multilagen“ in Lösung

Die Reaktivität und Selektivität zum Aufbau von „Multilagen“ des *bis*-Alkins **4** wurde zunächst in Lösung untersucht. Diese Vorarbeiten wurden an einem Modellsystem durchgeführt. Die Reaktivitäten des Modellsystems und der Si(001)-Oberfläche sind hierbei bedingt vergleichbar. Erzielte Ergebnisse in diesem Abschnitt eignen sich jedoch als Modellstudien für die Oberflächenfunktionalisierung. Als Modellsystem wurde das Triazid **120** verwendet, welches von Münster im Rahmen seiner Promotion nach einer Vorschrift von *Savage et al.* aus dem Methylester der Cholsäure synthetisiert (6 Stufen; 28%<sup>[102]</sup>; Lit. 32%<sup>[103]</sup>) und für die Modellstudien zur Verfügung gestellt wurde (Abbildung 23).

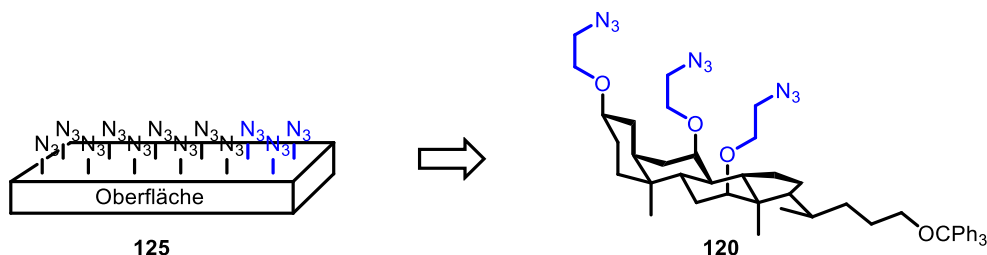
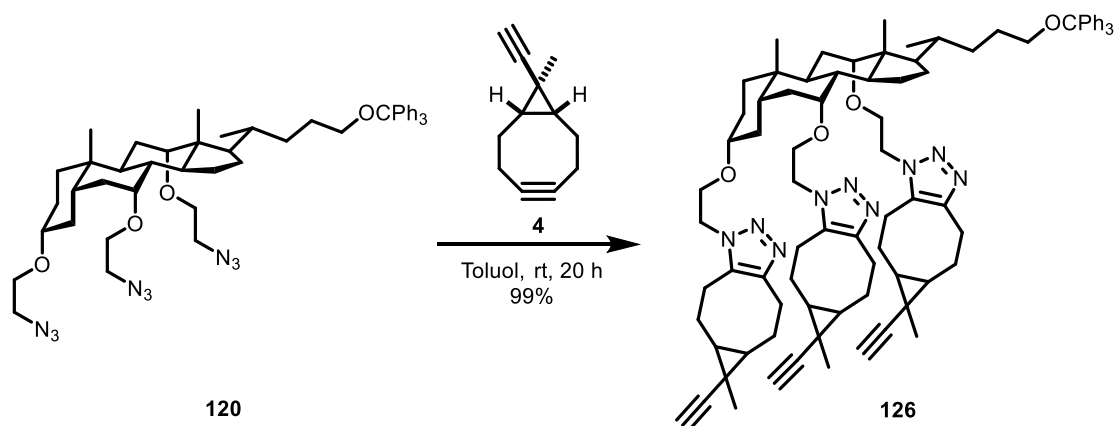


Abbildung 23: Das Triazid **120** als Oberflächenausschnitt einer mit Azid funktionalisierten Oberfläche.<sup>[102]</sup>

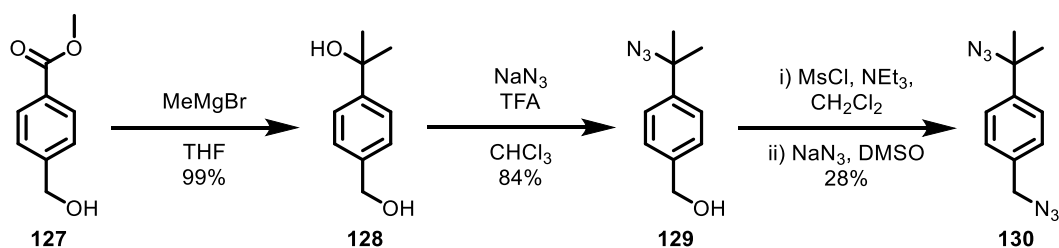
Die Reaktivität der funktionellen Gruppen auf der Oberfläche kann, nach erfolgreicher Synthese der ersten Cyclooctin-Lage in Lösung, mit der Oberfläche auf der Si(001)-Oberfläche verglichen werden.

Die SPAAC des *bis*-Alkins **4** mit dem Triazid **120** wurde in Toluol durchgeführt und verlief wie zuvor erwartet, sodass die gespannte interne Dreifachbindung des *bis*-Alkins **4** selektiv mit den Azid-Funktionen des Triazids **120** bei Raumtemperatur reagierten (Schema 31). Da das *bis*-Alkin **4** als Racemat eingesetzt wurde und die Reaktion weder regio- noch stereospezifisch abläuft, entstehen dabei Regio- und Diastereomere der Verbindung **126**. Folgend wurde jeweils ein denkbares Regio- und Diastereomer dargestellt.



Schema 31: Anbringen der ersten „Alkin-Lage“ am Modellsystem **120**. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde ausschließlich eines der denkbaren Regio- und Diastereomere der Verbindung **126** abgebildet.

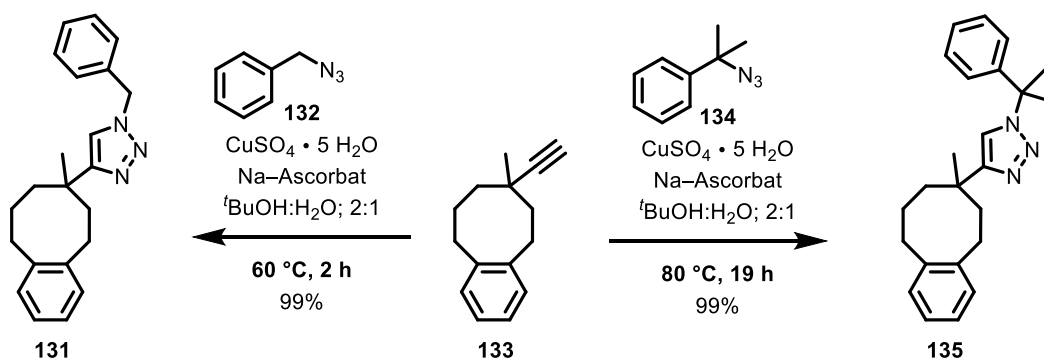
Da die vereinfachte Modelloberfläche nun eine terminale Dreifachbindung aufweist, erfolgte die weitere Funktionalisierung unter Kupfer-katalysierter Alkin-Azid Cycloaddition (CuAAC). Hierzu wurde das Diazid **130** in einer dreistufigen Sequenz nach einer Vorschrift von *Münster* synthetisiert. Zunächst wurde nach *Grignard*-Reaktion am Ester **127** das Diol **128** erhalten (Schema 32). Der tertiäre Alkohol des Diols **128** wurde anschließend Säure-katalysiert durch ein Azid substituiert und das Azid **129** erhalten. Unter veränderten Reaktionsbedingungen zu *Münster* konnte die Substitution in höherer Ausbeute von 84% anstelle von 57%<sup>[102]</sup> durchgeführt werden. Das Diazid **130** konnte nach anfänglicher Mesyl-Schätzung und anschließender Azid-Substitution in einer Ausbeute von 28% erhalten werden. Somit gelang die Synthese des Diazids **130** in einer Gesamtausbeute von 23% über drei Stufen.



Schema 32: Synthese des Diazids **130** ausgehend vom Ester **127**.

Die Wahl des Diazids **130** beruht auf Arbeiten von *Münster*, in denen gezeigt wurde, dass die Azide aufgrund ihrer sterischen Abschirmung gut unterschieden werden können (Schema 33). Wird anstelle von Benzylazid (**132**) ein sterisch anspruchsvolleres Azid **134** verwendet, ist neben einer höheren Reaktionstemperatur auch eine deutlich längere Reaktionszeit erforderlich (Erhöhung von 60 °C, 2 h auf 80 °C, 19 h). Entscheidend beim Aufbau der „Azid-Lage“ ist, dass die Funktionalisierung selektiv nur an einem, dem sterisch besser zugänglichen Azid, erfolgt und dass das sterisch abgeschirmte Azid für weitere Funktionalisierungen zur Verfügung steht.<sup>[102]</sup>





Schema 33: Untersuchung der Reaktionsbedingungen einer CuAAC zweier Benzylazide **132** und **134** unterschiedlichen sterischen Anspruchs mit dem Alkin **133** von Münster.<sup>[102]</sup>

Neben der einfachen gewünschten Reaktion einer Azid-Funktionalität des Diazids ist ebenfalls eine unerwünschte doppelte Funktionalisierung der Oberfläche, unter Ausbildung einer Verbrückung des Diazids, denkbar (Abbildung 24).

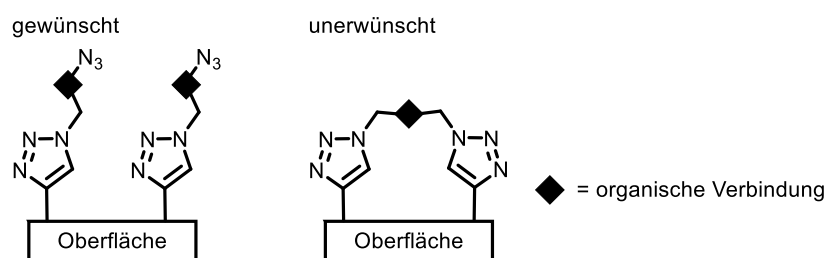
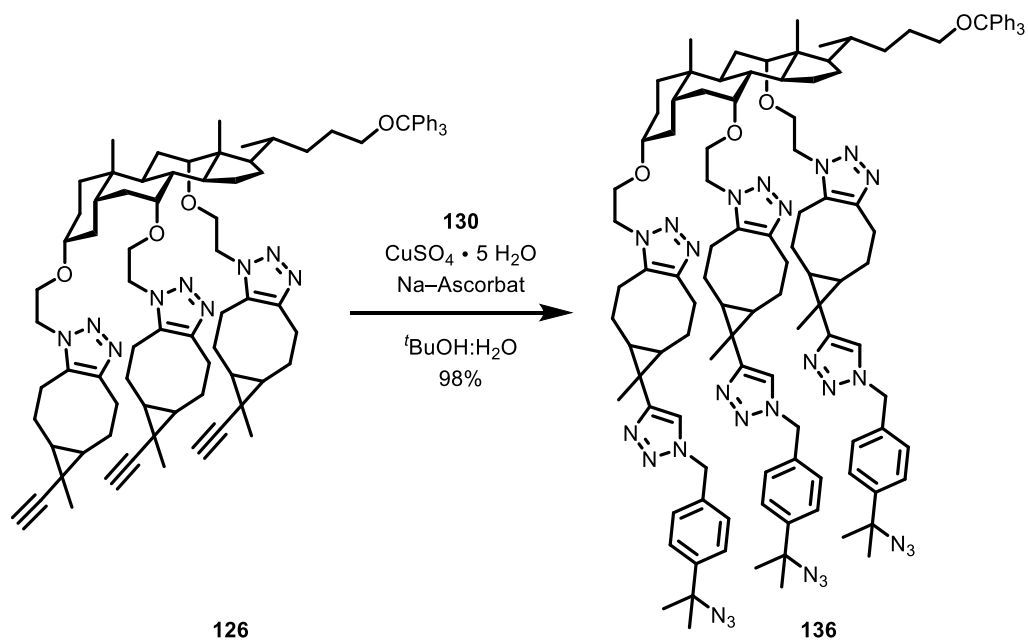
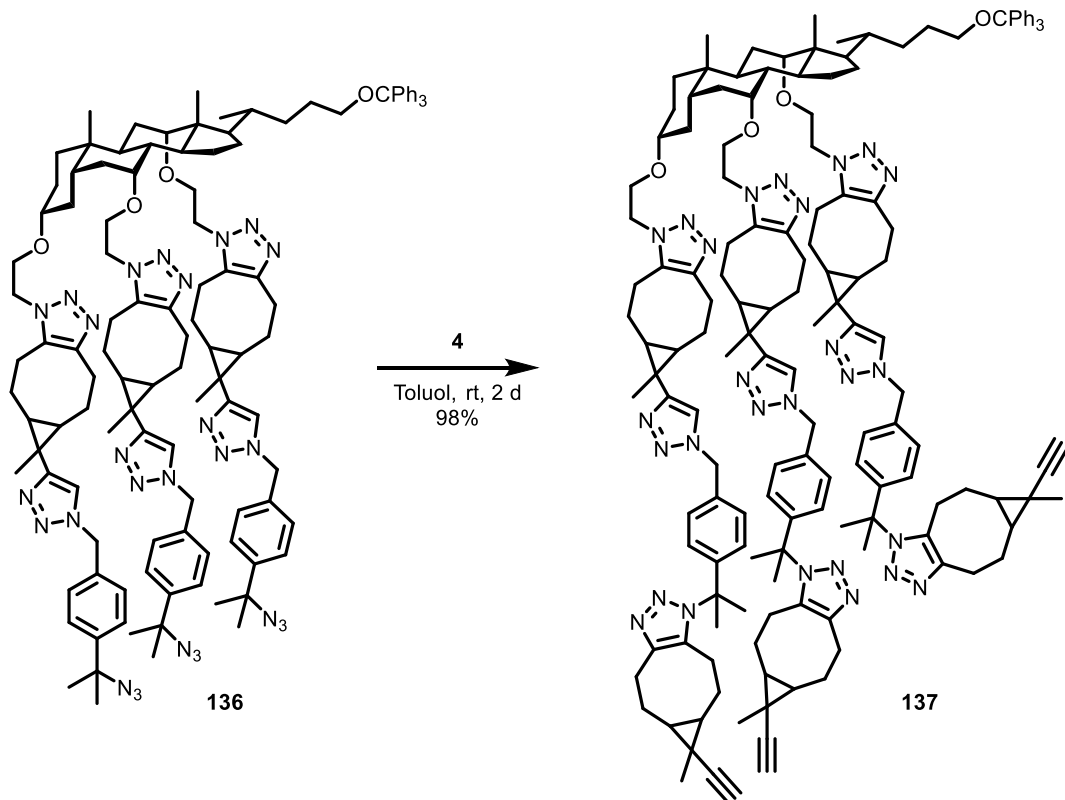


Abbildung 24: Schematische Darstellung der gewünschten einfachen und unerwünschten doppelten Funktionalisierung der „Alkin-Lage“ mit Diaziden.<sup>[102]</sup>

Der Aufbau der „Azid-Lage“ wurde mit dem Diazid **130** nach CuAAC durchgeführt und sollte entsprechend den vorangestellten Untersuchungen von Münster selektiv zum gewünschten Produkt führen (Schema 34). Unter Verwendung der massenspektrometrischen Analyse konnte bei dieser Reaktion kein Nebenprodukt, welches auf intramolekulare Reaktionen hindeutet, beobachtet werden. Dieses Ergebnis konnte die Untersuchungen von Münster bestätigen. Die Azidfunktionalitäten des Diazids **130** unterscheiden sich hinreichend voneinander und somit kann ein chemoselektiver Aufbau der „Azid-Lage“ **136** erreicht werden. Folgend wurde der Aufbau der dritten „Lage“ analog der SPAAC-Bedingungen der ersten „Alkin-Lage“ mit dem *bis*-Alkin **118** durchgeführt. Die zweite „Alkin-Lage“ **137** konnte in ähnlich guten Ausbeuten (98%) wie zuvor erhalten werden (Schema 35). Die Schichtsynthese wurde an dieser Stelle abgebrochen, da ein Anbringen weiterer Lagen, bei zunehmend komplexerer Analytik zu keinem weiterführenden Erkenntnisgewinn führen würde.



Schema 34: Aufbau der „Azid-Lage“ mit dem Diazid **130** unter Kupfer-Katalyse. Ausschließlich eines der denkbaren Regio- und Diastereomere der Verbindung **136** wurde abgebildet.



Schema 35: Aufbau der letzten „Alkin-Lage“ mit dem *bis*-Alkin **4** durch SPAAC. Ausschließlich eines der denkbaren Regio- und Diastereomere der Verbindung **137** wurde abgebildet.

Anhand der Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl das *bis*-Alkin **4** als auch das Diazid **130** den Anforderungen entsprechen, um einen gezielten Aufbau definierter Lagen nach dem Layer-by-Layer-Verfahren (LbL) zu ermöglichen. Die Ausbeuten der SPAAC- und CuAAC-Reaktionen sind an dem untersuchten System sehr hoch. Anschließend galt es zu untersuchen, ob nach der Adsorption des *bis*-Alkins **4** auf der Si(001)-Oberfläche, die neue Silizium-Kohlenstoff-Bindung den Reaktionsbedingungen der CuAAC standhält.

### 3 – Adsorptionsverhalten des *bis*-Alkins **4** auf Si(001)

Im Rahmen einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe *Dürr* des Fachbereichs Physik der *Justus-Liebig*-Universität Gießen wurde das *bis*-Alkin **4** übergeben und die Adsorption auf der Si(001)-Oberfläche untersucht. Die Untersuchungen auf der Oberfläche wurden von *Christian Länger* im Rahmen seiner Doktorarbeit durchgeführt.<sup>[104]</sup>

Für die Präparation der Siliziumoberfläche wurde diese im Ultrahochvakuum auf bis zu 1500 K erhitzt und die Rekonstruktion der Oberfläche durch das sogenannte Flashen eingeleitet. Hierbei wird die Oberfläche kurz geheizt und dann langsam wieder abgekühlt. Durch das Flashen wird die Oberfläche von Verunreinigungen, wie Kohlenwasserstoffe, Oxide und Wasser gereinigt. Das langsame Abkühlen dient der eigentlichen Rekonstruktion, indem sich bei einer Abkühlungsrate von  $1 \text{ K s}^{-1}$  die Si(001)-Oberfläche ausbildet.<sup>[94,95]</sup> Damit auch die starken Silizium-Kohlenstoff-Bindungen gebrochen werden, sind Temperaturen von bis zu 1500 K erforderlich.

Das *bis*-Alkin **4** wurde direkt vor dem Dosiersystem platziert und über ein Gaseinlassventil in die Ultrahochvakuumkammer eingelassen. Zunächst wurde die adsorbierte Probe mittels XPS-Spektroskopie untersucht und C-1s-Spektren aufgenommen (Abbildung 25). Neben dem Hauptmaximum (285.3 eV) des C-1s-Spektrums, deutet eine Schulter darauf hin, dass bei niedrigeren Bindungsenergien (284.4 eV) weitere Kohlenstoffatome mit unterschiedlicher Bindungsumgebung vorhanden sind. Nach Fitten eines *Voigt*-Profils zeigte sich, dass die Flächen ein Verhältnis von 5:1 aufwiesen. Bei zwölf Kohlenstoffatomen im *bis*-Alkin **4** zeigt das C-1s-XPS-Spektrum, dass ausschließlich zwei der Kohlenstoffatome kovalent an der Siliziumoberfläche gebunden sind. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass ausschließlich eine der Dreifachbindungen mit der Silizium-Oberfläche reagiert hat und die zweite Dreifachbindung keine Reaktion mit der Oberfläche eingegangen ist. Während Voruntersuchungen zur Adsorption von bifunktionalisierten Cyclooctinen von *Höfer et al.* wurde den Kohlenstoffatomen nach einer [2+2]-Cycloaddition des Octins mit der Silizium-Oberfläche die Bindungsenergie von 284.2 eV zugeordnet. Somit kann dem untersuchten *bis*-Alkin **4** bei 284.4 eV ebenfalls eine kovalente Silizium-Kohlenstoff-Bindung zugeordnet werden. Das Hauptmaximum bei 285.3 eV entspricht

ebenfalls den typischen Bindungsenergien, die Kohlenstoffatomen zugeordnet werden können, die weitere Kohlenstoff- und Wasserstoff-Atome in ihrer Umgebung tragen.<sup>[98]</sup>

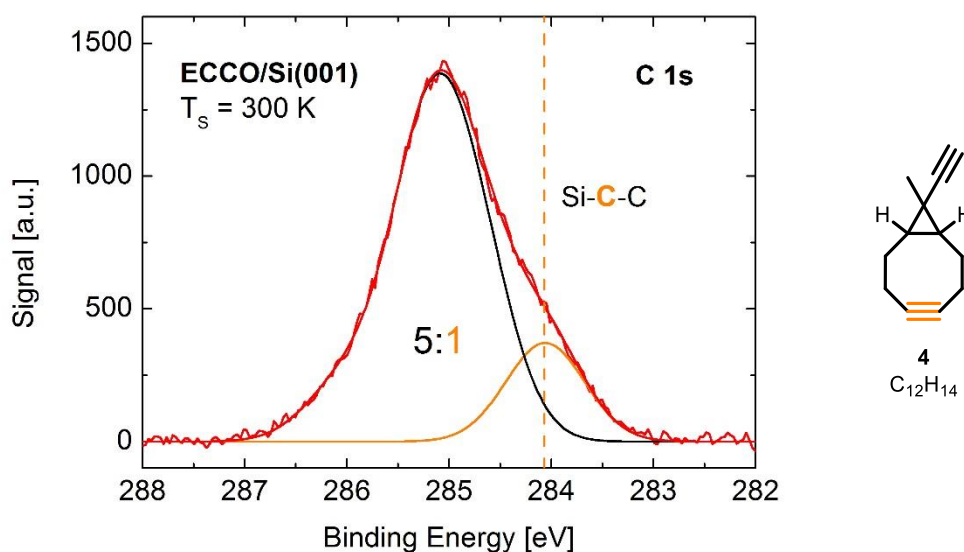


Abbildung 25: Von *Länger* gemessenes C-1s-XPS-Spektrum des *bis*-Alkins **4** auf der Si(001)-Oberfläche bei 300 K.<sup>[104]</sup>

Weitere Indizien bezüglich der Bindung über das gespannte Alkin liefern STM-Aufnahmen der Si(001)-Oberfläche, welche bei einer niedrigen Bedeckung von 0.03 mL des *bis*-Alkins **4** und 50 K aufgenommen wurden (Abbildung 26). Die Silizium-Oberfläche weist eine Zick-Zack-Struktur auf, was einer Dimerreihe (eines verkippten Silizium-Dimers) entspricht. Anhand der Bedeckung ist deutlich erkennbar, dass pro Dimer ausschließlich ein Molekül gebunden ist und die Struktur des Fragments symmetrisch erscheint. Dieses durchgängige Motiv deutet darauf hin, dass die Adsorption in allen Fällen über die gleiche Funktionalität, entweder die Ethylengruppe oder das interne Cyclooctin, erfolgt. Dadurch, dass nur eine Konfiguration beobachtet wird, ist eine Adsorption über die Ethylengruppe unwahrscheinlich, da diese sowohl in dem *on-top*- als auch dem *bridge*-Motiv (Abbildung 26; c), welches zwei Dimere verbrückt, an die Oberfläche binden kann. Außerdem zeigten Untersuchungen mit Ethylen, dass dieses über eine langlebige Zwischenstufe auf der Silizium-Oberfläche adsorbiert.<sup>[105]</sup> Zusätzlich ist aufgrund der Symmetrie ausschließlich die Bindung über das Cyclooctin möglich.<sup>[96,98]</sup> Aus diesen Gründen lässt sich darauf schließen, dass die Adsorption des *bis*-Alkins **4** auf der Si(001)-Oberfläche ausschließlich über das Cyclooctin erfolgt und somit die terminale Alkin-Gruppe für weitere Funktionalisierungen zur Verfügung steht.

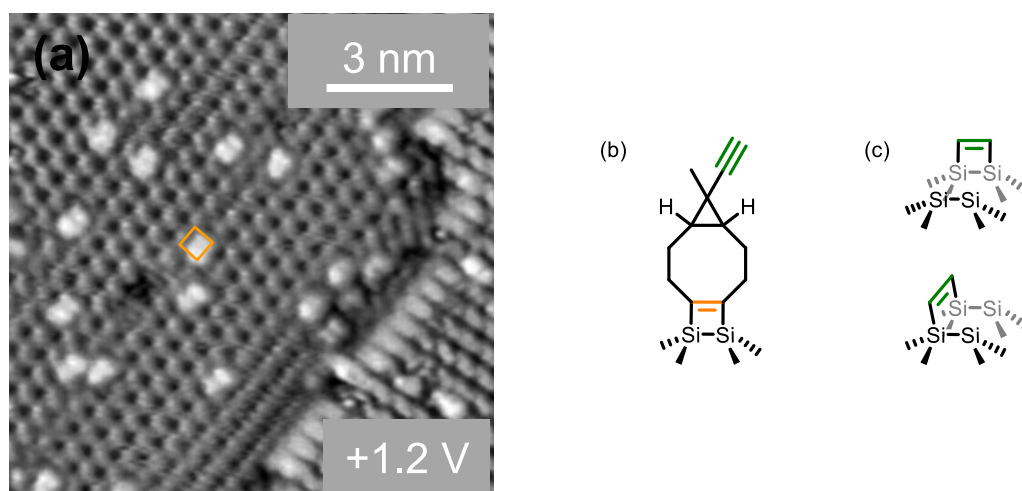


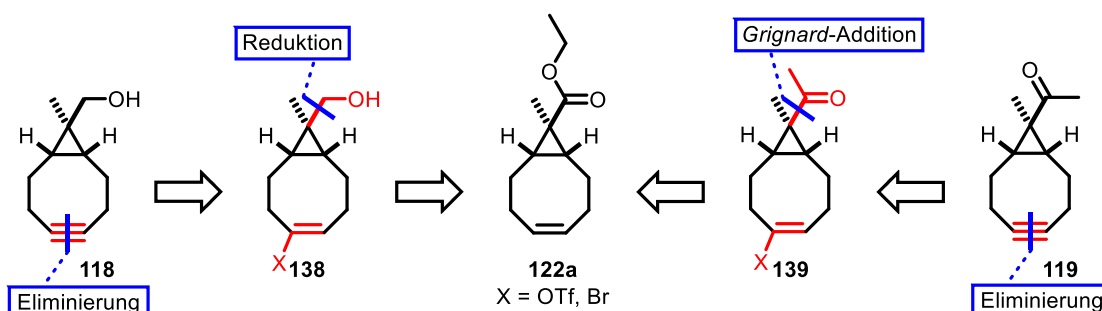
Abbildung 26: STM-Aufnahmen bei einer Bedeckung von 0.03 mL des adsorbierten *bis*-Alkins **4** bei 50 K.

#### 4 – Synthese weiterer Cyclooctin-Derivate

Neben dem beschriebenen *bis*-Alkin **4** wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit weitere Cyclooctin-Derivate dargestellt, die für den Aufbau wohldefinierter Schichten verwendet werden können. Ziel der Synthese dieser Derivate war, dass diese verschiedene funktionelle Gruppen enthalten und somit der Schichtaufbau mittels unterschiedlicher Ligationsmethoden erfolgen kann.

##### Syntheseplanung der Cyclooctin-Derivate **118** und **119**

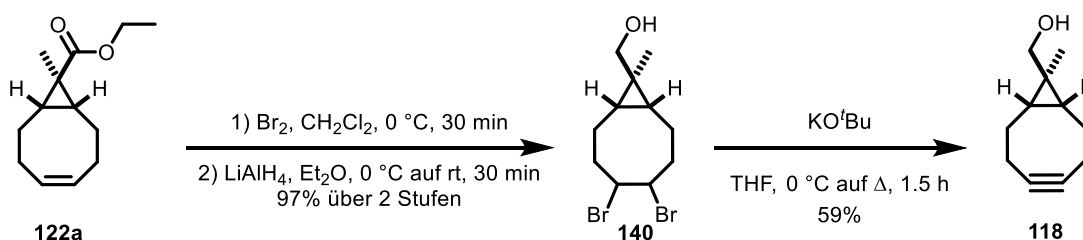
Analog der Synthese des *bis*-Alkins **4** sollte das interne Cycloalkin im letzten Reaktionsschritt, durch Eliminierung einer Abgangsgruppe, beispielsweise einer Triflat-Gruppe oder eines Bromids, erhalten werden (Schema 36). Der Alkohol sollte durch Reduktion des Esters erhalten werden. Das Keton sollte durch *Grignard*-Addition an ein Weinrebamid oder einen Aldehyd und anschließender Oxidation erhalten werden. Die Synthese beider Octine kann auf den gemeinsamen Vorläufer **122a** zurückgeführt werden, dessen Synthese zuvor beschrieben wurde (vgl. Schema 30).



Schema 36: Retrosynthetischer Ansatz zu Cyclooctin-Derivat **118** und **119**.

## Synthese des Cyclooctin-Derivats 118

Als Startpunkt für die Synthese des Cyclooctin-Derivats **118** wurde der Ester **122a** gewählt, dessen Synthese in Rahmen dieser Arbeit bereits durchgeführt wurde. Die Synthese eines vergleichbaren Cyclooctins, ohne die Methylgruppe am Cyclopropanring, ist bereits in der Literatur beschrieben und somit wurde die dort angewandte Strategie auch auf diese Synthese angewendet.<sup>[78]</sup> Hierzu wurde das Olefin **122a** zunächst mit elementarem Brom in das entsprechende Dibromid umgesetzt und der Ester anschließend mit LiAlH<sub>4</sub> zum primären Alkohol **140** reduziert (Schema 37). Der Alkohol **140** wurde ohne weitere Aufreinigung über zwei Stufen aus dem Olefin **122a** in einer Ausbeute von 97% erhalten. Die anschließende Eliminierung erfolgte in der Literatur einstufig durch doppelte HBr-Eliminierung.<sup>[78]</sup> Analog wurde das Dibromid **140** zunächst bei 0 °C mit Kalium-*tert*-butoxat versetzt und anschließend 1.5 h unter Rückfluss erhitzt. Anders als beim *bis*-Alkin **4** ist der Alkohol, vermutlich aufgrund seiner Möglichkeit, Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden, deutlich stabiler und die Eliminierung muss nicht über die isolierbare Vinylbromid-Zwischenstufe verlaufen. Der Octinalkohol **118** konnte in mäßigen Ausbeuten von 59% isoliert werden.



Schema 37: Dreistufige Synthese des Octinalkohols **118** aus dem Olefin **122a**.

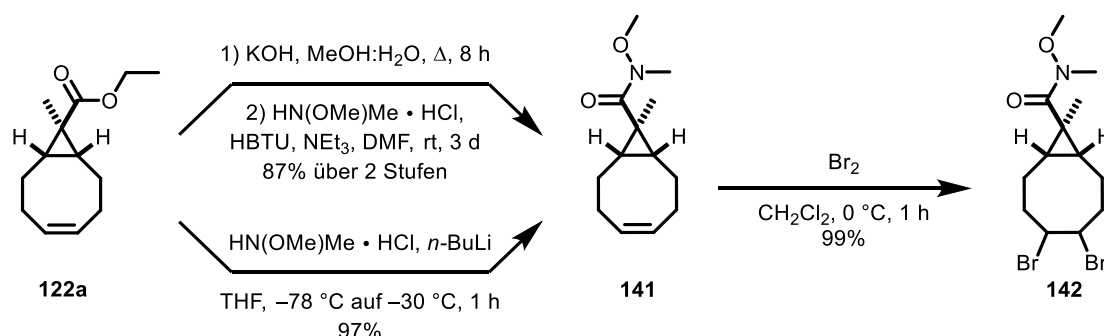
Die Synthese des Octinalkohols **118** konnte über drei Stufen, ausgehend vom Ester **122a**, in einer Gesamtausbeute von 57% durchgeführt werden.

## Synthese des Cyclooctin-Derivats 119

Für die Synthese des Cyclooctin-Derivats **119** wurde ebenfalls der Ester **122a** als Startpunkt gewählt. Das Weinrebamid **141** kann über zwei unterschiedliche Routen erhalten werden. Die erste Route verläuft über eine zweistufige Synthesesequenz. Der Ester **122a** wird zunächst in die Säure überführt, welche im folgenden Schritt unter Kupplungsbedingungen in das Weinrebamid umgesetzt werden kann. Die zweite Route beschreibt eine direkte Umsetzung des Esters **122a** in das entsprechende Weinrebamid.

Die Verseifung wurde mit Kaliumhydroxid analog gängiger Reaktionsbedingungen,<sup>[106]</sup> bei erhöhter Temperatur, am Ester **122a** durchgeführt und bildete quantitativ die Säure (Schema 38).

Diese wurde anschließend, mit HBTU unter Kupplungsbedingungen, in guten Ausbeuten von 87% ins Weinrebamid **141** überführt. Da die Ausbeuten dieser Synthese nicht zufriedenstellend waren, wurde ebenfalls die einstufige direkte Umsetzung des Esters **122a** durchgeführt. Die direkte Umsetzung wurde ebenfalls mit dem HCl-Salz des Weinrebamins und einem Überschuss an Base, in diesem Fall *n*-BuLi, durchgeführt und lieferte das Weinrebamid **141** in einer sehr guten Ausbeute von 97%. Die anschließende Generierung des Dibromids **142** konnte mit elementarem Brom in sehr guten Ausbeuten (99%) erreicht werden.



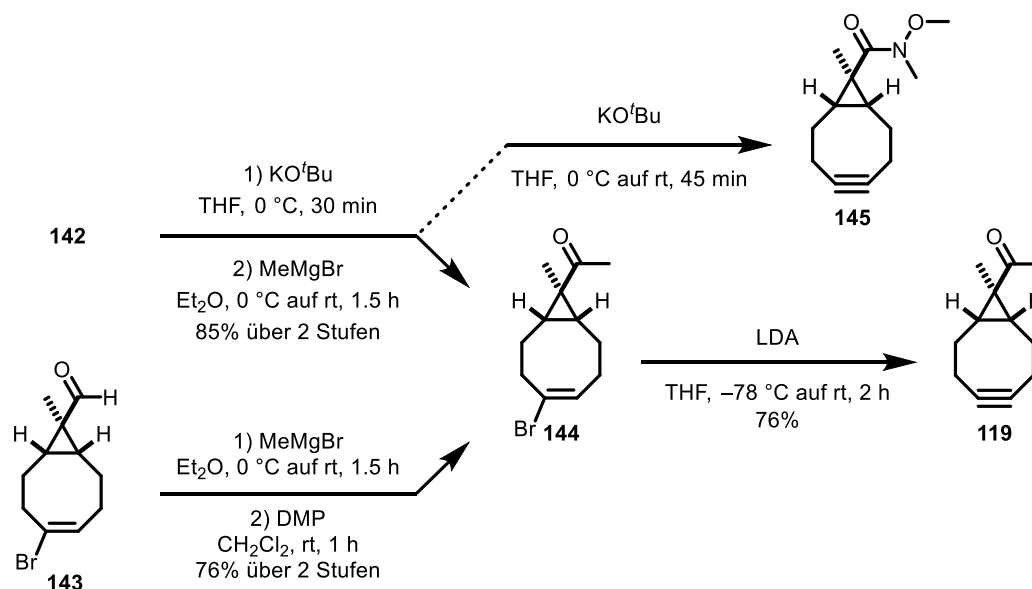
Schema 38: Synthese des Dibromids **142** aus dem Weinrebamid **141**, welches auf zwei unterschiedlichen Routen aus dem Ester **122a** erhalten werden kann.

Die Synthese des Vinylbromids **144** kann ebenfalls auf zwei unterschiedlichen Wegen erreicht werden. Zum einen kann dies aus dem Weinrebamid **142** nach anfänglicher Eliminierung und anschließender *Grignard*-Addition erfolgen. Zum anderen kann auf den zuvor synthetisierten Aldehyd **143** (vgl. Schema 30) zurückgegriffen werden. Dieser wird zunächst in einer *Grignard*-Addition umgesetzt und der erhaltene sekundäre Alkohol kann anschließend zum Keton **119** oxidiert werden.

Die einfache Eliminierung des Dibromids **142** zum Vinylbromid **144** konnte in einer Ausbeute von 89% durchgeführt werden (Schema 39). Bei der Eliminierung zum Vinylbromid konnte selbst beim Erhöhen des Überschusses von Kalium-*tert*-butanolat kein vollständiger Umsatz des Startmaterials erreicht werden. Eine Erhöhung der Temperatur führte zwar zum vollständigen Umsatz, allerdings auch zur doppelten Eliminierung und Ausbildung des Cycloalkins **145**. Dennoch konnte festgestellt werden, dass eine einfache Eliminierung auf der Stufe des Weinrebamids **142** zum Vinylbromid zu höheren Ausbeuten führt als die gleiche Eliminierung auf der Stufe des Alkohols zum entsprechenden Vinylbromid **124** (65% vgl. Schema 30). Eine anschließende *Grignard*-Addition an das Weinrebamid führte in sehr guter Ausbeute (95%) zum Keton **144**.

Die alternative Route beginnt mit anfänglicher *Grignard*-Addition an den Aldehyd **143**. Eine Stereokontrolle der Addition ist in diesem Fall nicht erforderlich, da der erhaltene racemische

sekundäre Alkohol anschließend mit DMP zum Keton **144** oxidiert wird. Beide Stufen konnten in guten Ausbeuten von 87% (76% Gesamtausbeute über zwei Stufen) durchgeführt werden. Die abschließende Eliminierung zum Cyclooctin-Derivat **119** erfolgte analog der Synthese zum *bis*-Alkin **4** bei tiefen Temperaturen unter Verwendung von LDA als Base und konnte mit einer Ausbeute von 76% erfolgreich durchgeführt werden.

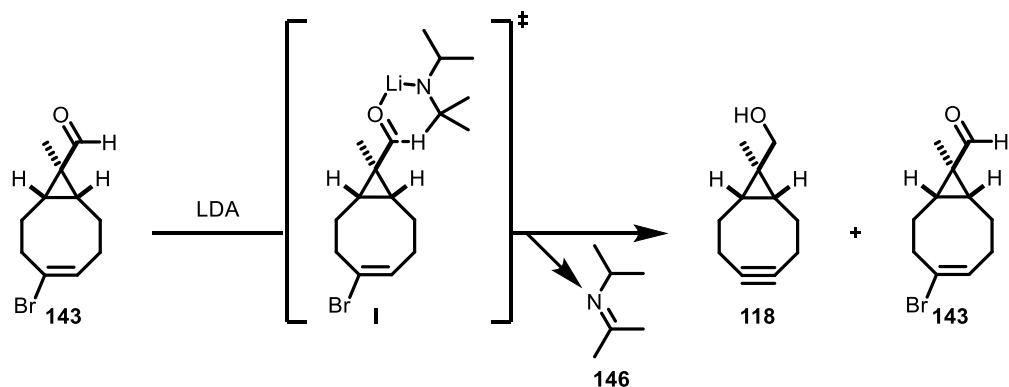


Schema 39: Synthese des Vinylbromids **144** aus dem Weinrebamid **142** oder dem Aldehyd **143** und abschließende Eliminierung mit LDA zum Cyclooctin-Derivat **119**.

Ausgehend vom Ester **122a** konnte das Octinketon **119** über die Route des Weinrebamids in einer fünfstufigen Synthese mit einer Gesamtausbeute von 62% erhalten werden. Die alternative Route über den Aldehyd **143** beschreibt eine sechsstufige Synthese, welche mit einer Gesamtausbeute von 51% zum Keton **119** führte.

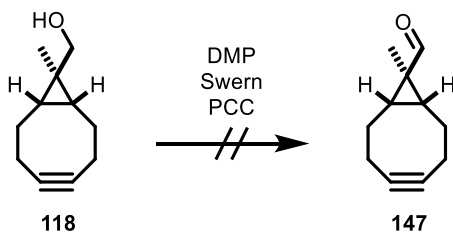
Analog der Synthese des Octinketons **119** sollte eine Eliminierung des Vinylbromids **143** ebenfalls zum gewünschten Cyclooctinaldehyd **147** führen. Hierbei zeigte sich allerdings, dass durch Eliminierung mit LDA (1.1 eq) stets ein Gemisch aus dem Octinalkohol **118** und dem Vinylbromid **143** in einem Verhältnis von ca. 1:1.9 erhalten wurde (Schema 40). Neben der hohen Basizität und geringen Nukleophilie von LDA ist unter anderem bekannt, dass dieses als Reduktionsmittel reagieren kann. *Majewski* beschrieb, dass die Umsetzung von *tert*-Butylaldehyd mit LDA (1.0 eq) ein Alkohol:Aldehyd-Verhältnis von ca. 1.1:1.0, nach einer Reaktionszeit von 3 min, aufweist.<sup>[107]</sup> Die in der eigenen Arbeit erhaltenen Ergebnisse entsprechen den in der Literatur aufgeführten Beobachtungen.





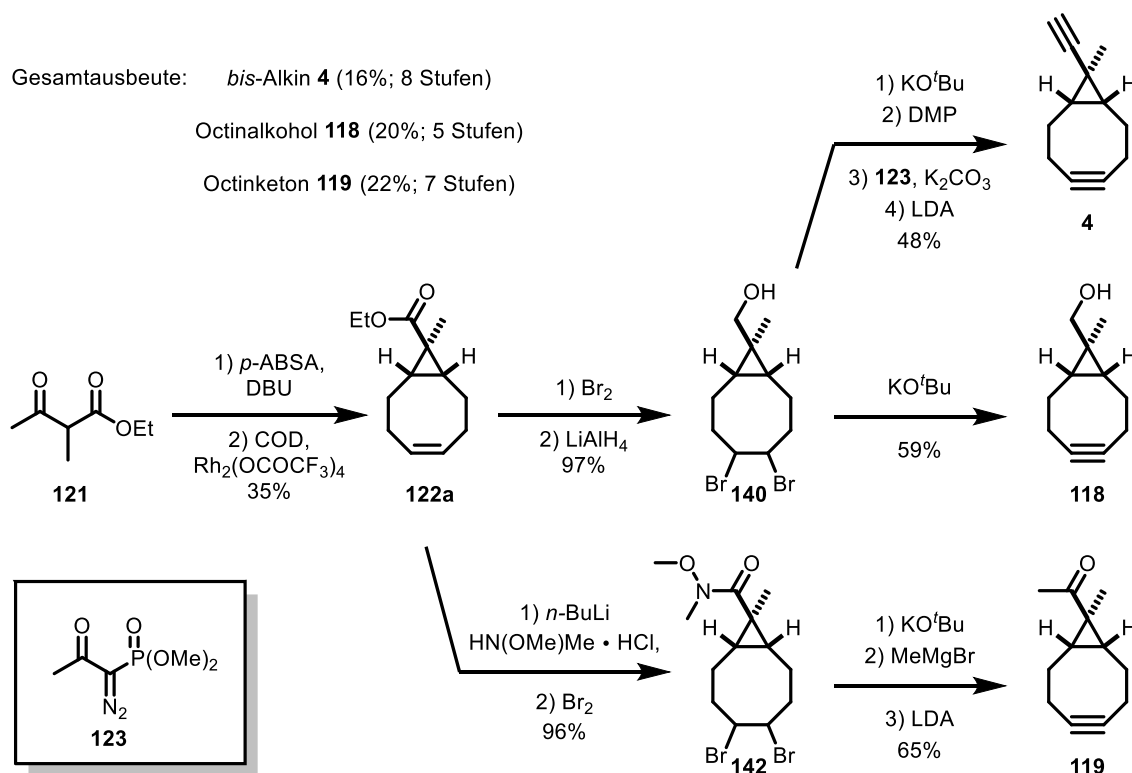
Schema 40: Reduktion der Aldehydgruppe mit LDA zum Alkohol.

Wurde die Reaktion mit LiTMP, zur Verhinderung der Hydrid-Übertragung, anstelle von LDA durchgeführt, konnte ebenfalls nur ein säulenchromatographisch nicht trennbares Gemisch aus dem Startmaterial **143** und dem gewünschten Octinaldehyd **147** (Verhältnis von 1:1.7) isoliert werden. Unter Verwendung von Hexamethyldisilaziden konnte bei unterschiedlichen Temperaturen kein Umsatz des Startmaterials beobachtet werden. Eine Oxidation des Alkohols **118** zum Aldehyd **147** konnte ebenfalls nicht durchgeführt werden (Schema 41). Vermutlich reagiert die reaktive interne Doppelbindung mit dem Oxidationsmittel und verhindert somit die Bildung des Aldehyds.

Schema 41: Versuchte Oxidation zum Octinaldehyd **147**.

## B-IV Zusammenfassung und Ausblick

Aufbauend auf den Ergebnissen der eigenen Masterarbeit konnte im Rahmen dieser Arbeit die diastereoselektive Synthese der Cyclooctine **4**, **118** und **119** erfolgreich durchgeführt werden. Die Synthese des *bis*-Alkins **4** konnte sowohl reproduziert (16% über 8 Stufen) als auch weiter optimiert werden. Ausgehend vom  $\beta$ -Ketoester **121** wurde die diastereoselektive Cyclopropanierung (35% über 2 Stufen) mit einem Diastereomerenverhältnis von 41:2 erfolgreich durchgeführt. Der Cyclopropylester **122a** wurde anschließend für die gemeinsame Synthese der Cyclooctin-Derivate **4**, **118** und **119** verwendet (Schema 42). Nach Bromierung der Doppelbindung und Reduktion des Esters wurde der Alkohol **140** in sehr guter Ausbeute erhalten. Weitere Umsetzungen mittels Kalium-*tert*-butanol bei tiefen Temperaturen, DMP-Oxidation, anschließender *Ohira-Bestmann* Reaktion und abschließender Eliminierung mit LDA lieferte *bis*-Alkin **4** in jeweils guten Ausbeuten (48% über 4 Stufen). Octinalkohol **118** (20% über 5 Stufen) wurde nach Eliminierung aus dem Alkohol **140** bei hohen Temperaturen mit Kalium-*tert*-butanol in mäßigen Ausbeuten von 59% erhalten.

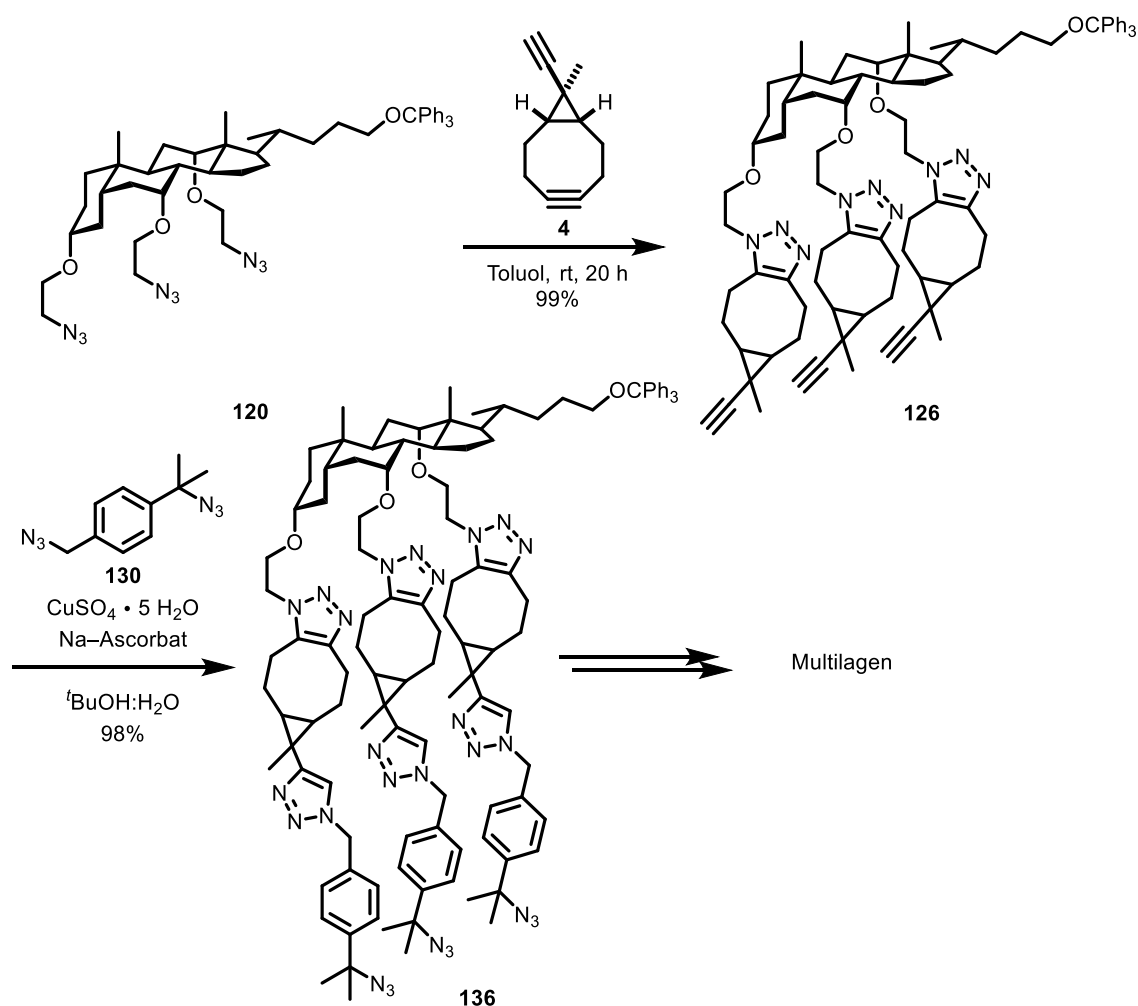


Schema 42: Synthese der Cyclooctin-Derivate **4**, **118** und **119** ausgehend vom  $\beta$ -Ketoester **121**.

Ausgehend vom Ester **122a** erfolgte ebenfalls die Synthese des Octinketons **119** (22% über 7 Stufen), welcher zunächst zum Weinrebamid überführt und anschließend in guten Ausbeuten (96%) bromiert wurde. Anschließende einfache Eliminierung mittels Kalium-*tert*-butanol zum

Vinylbromid, *Grignard*-Addition zum Keton und finale Eliminierung des Vinylbromids mittels LDA lieferte Octinketon **119** in guten Ausbeuten (65%). Somit gelang die erfolgreiche Synthese der Cyclooctin-Derivate **4**, **118** und **119** in 5-8 Stufen und Ausbeuten von 16-22%.

Anschließende Untersuchungen zum Aufbau von Multilagen erfolgten zunächst mit dem *bis*-Alkin **4** mittels SPAAC-Reaktion am Triazid **120**. Dabei konnte beobachtet werden, dass das *bis*-Alkin **4** wie zu erwarten regioselektiv am Octin reagierte und die Verbindung **126** erhalten wurde (Schema 43). Der weitere Aufbau der folgenden Lage erfolgte am Diazid **130** mittels CuAAC-Reaktion, welche ebenfalls regioselektiv am besser zugänglichen Azid stattfand und somit die nächste definierte Lage erhalten wurde. Durch Wiederholung dieser Sequenz kann mithilfe des LbL-Konzepts eine beliebige Schichtdicke mit wohldefinierten Lagen erreicht werden.



Schema 43: Aufbau eines zweidimensionalen Modellsystems am Triazid **120**. Ausschließlich eines der denkbaren Regio- und Diastereomere von Verbindung **126** bzw. **136** wurde abgebildet.

Der alternative Aufbau von Multilagen am Octinketon **119** kann mit dem literaturbekannten Hydrazin **148** und am Octinalkohol **118** entweder mit einem Säurechlorid oder einem Keten erfolgen (Abbildung 27).<sup>[108]</sup>

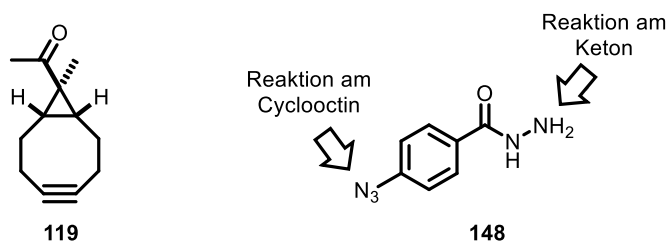


Abbildung 27: Aufbau von Multilagen am Octinketon **119** mit dem literaturbekannten Hydrazin **148**.

Nach der erfolgreichen Synthese definierter Multilagen am Modellsystem in Lösung wurde das LbL-Konzept ebenfalls auf die Reaktion an der Si(001)-Oberfläche übertragen. Erste Untersuchungen des Kooperationspartners zur Adsorption des *bis*-Alkins **4** deuten darauf hin, dass die Reaktion ebenfalls regioselektiv am Octin erfolgt. Eine Verbrückung oder Adsorption am terminalen Alkin konnte mittels SPM- und XPS-Spektroskopie nicht beobachtet werden und Voruntersuchungen somit bestätigt werden. Als weiteres Ziel sollten anschließend Studien zum Aufbau weiterer Lagen mit dem Diazid **130** auf der Si(001)-Oberfläche erfolgen.

## C-I Einleitung zu polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen

Durch Realisierung des ersten organischen Feldeffekttransistors (OFET),<sup>[109]</sup> organischen Photovoltaikzellen (OPV),<sup>[110]</sup> und organischen Leuchtdioden (OLED)<sup>[111]</sup> begann die intensive Forschung in dem Bereich der organischen Halbleitermaterialien. Die hierbei verwendeten konjugierten Moleküle oder konjugierten Polymere bedienen sich eines ausgedehnten aromatischen Systems und bieten aufgrund ihrer vielfältigen  $\pi$ -elektronischen und geometrischen Strukturen zahlreiche neue Erkenntnisse.<sup>[112]</sup> Die Leistungsfähigkeit der polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe (PAKs) hängt in hohem Maße von der Effizienz ab, in der sich Ladungsträger innerhalb des konjugierten  $\pi$ -Systems bewegen können. Das verwendete Maß der Ladungsträgermobilität ist die physikalische Größe  $\mu$  ( $\text{cm}^2\text{V}^{-1}\text{s}^{-1}$ ). Diese Ladungsträger werden im Wesentlichen in zwei Klassen unterteilt, die in Form des Ladungstransports erfolgt. Werden Elektronen transportiert, liegt ein *n*-Typ-Halbleiter vor. Erfolgt der Transport stattdessen in Form von Elektronendefekten (sogenannten Löchern) liegt ein *p*-Typ-Halbleiter vor.<sup>[113]</sup> Eine Auswahl untersuchter organischer Halbleitermaterialien bilden beispielsweise die konjugierten Polymere, wie Polyacetylen (**149**, PA, Abbildung 28), Poly-*para*-phenylen (**150**, PPP), Polyfluoren (**151**, PF) und Polythiophen (**152**, PT) sowie die molekularen Verbindungsklassen, wie linear konjugierten Acene (Pentacen **153**, PEN; Dinaphtho-[2,3-b:2',3'-f]thiopheno[3,2-b]thiophene **154**; DNTT), Perylene **155** (PTCDA), Triphenylene **156** (Tps), Oligothiophene (z.B.  $\alpha$ -Sexithiophen **157**) und Fullerene (z.B.  $\text{C}_{60}$  **158**), dar.

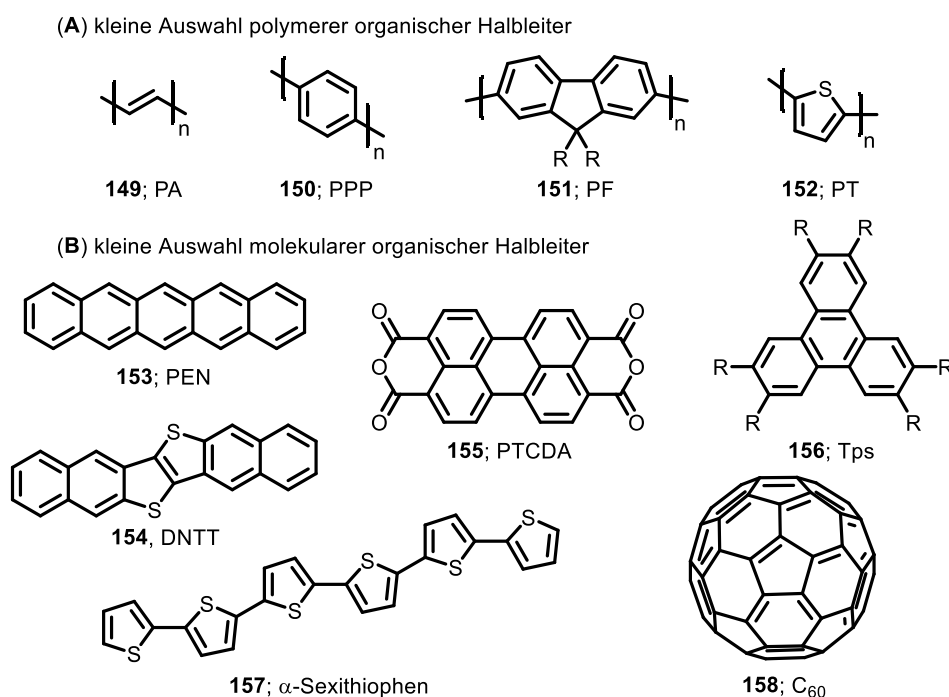


Abbildung 28: Strukturmotive polymerer und molekularer organischer Halbleitermaterialien.

## 1 – Struktur motive zur Modifikation der physikalischen Eigenschaften

Die Ladungsträgermobilität organischer Halbleiter hängt sehr stark von der molekularen Anordnung in der Festphase ab. Die erste kristallographische Analyse linear konjugierter PEN (**153**) im Festkörper erfolgte 1961 per X-Ray durch *Campbell*, welche allerdings ein Jahr später korrigiert werden musste.<sup>[114]</sup> Werden die kristallographischen Erkenntnisse betrachtet, zeigt sich, dass kein einheitliches Strukturmotiv für die kristalline Struktur von PEN (**153**) existiert.<sup>[115,116,117]</sup> Weiterhin zeigen sich Ähnlichkeiten zu niederen anellierten Systemen, wie Anthracene und Tetracene, die ebenfalls in einer eindimensionalen face-to-edge-Struktur kristallisieren, welche auch als Fischgrätenmotiv bekannt ist (Abbildung 29; **A**).<sup>[116,117]</sup> Blau kristallines PEN (**153**) besitzt auf einer SiO<sub>2</sub>-Oberfläche eine Elektronengeschwindigkeit von  $1.4 \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ s}^{-1}$  in der Einzelschicht.<sup>[118]</sup> Bei einem ultrareinen PEN-Einkristall sind bei Raumtemperatur Geschwindigkeiten von bis zu  $35 \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ s}^{-1}$  ( $58 \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ s}^{-1}$  bei 225 K) möglich.<sup>[119]</sup> Der Grund für die hohen Mobilitäten liegt in der geringen Reorganisationsenergie  $\lambda$  und den intermolekularen Elektronenkopplungen. Wird die Größe des  $\pi$ -Systems vergrößert, so sinkt  $\lambda$ , während der intermolekulare Elektronentransfer begünstigt wird. Entscheidend für die Ausbildung unterschiedlicher Struktur motive ist die Anzahl an C-H- und C-C-Wechselwirkungen. *Gavezzotti et al.* konnten beobachten, dass die Struktur anhand der Anzahl an C-H- und C-C-Wechselwirkungen vorhergesagt werden kann. Befindet sich eine Mehrzahl an C-H-Wechselwirkungen im Verbund, bildet sich bevorzugt die Fischgrätenstruktur aus. Ist im Gegensatz dazu die Anzahl der C-C-Wechselwirkungen größer, bilden sich Graphit-ähnliche Strukturen aus.<sup>[120]</sup> Weitere mögliche Struktur motive sind die Sandwich-Fischgrätenstruktur (**B**), endständig versetzte face-to-face Packung (**C**) und die gestaffelte face-to-face Packung (**D**).

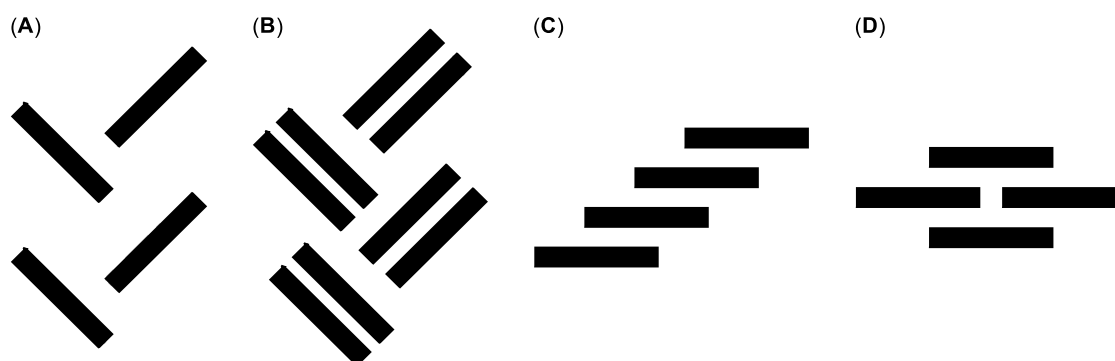


Abbildung 29: Schematische Darstellung der vier bedeutensten Struktur motive von PEN-Packungen. Fischgrätenstruktur (**A**), Sandwich-Fischgrätenstruktur (**B**), endständig versetzte face-to-face Packung (**C**) und die gestaffelte face-to-face Packung (**D**).

*Anthony et al.* konnten beobachten, dass die 6,13-funktionalisierten Pentacene **159**, in einer gestaffelten face-to-face Packung (Abbildung 30) kristallisieren und in der Ebene exzellente Elektronentransport-Eigenschaften besitzen.<sup>[121]</sup> Trotz der guten Eigenschaften ist dieses Strukturmotiv der 6-13-funktionalisierten Pentacene **159** bisher in der Optoelektronik nicht verwendbar, da sie unter den vorherrschenden Bedingungen nicht angesprochen werden können. Besser geeignet für die Verwendung in Photovoltaikanlagen sind die 6,13-funktionalisierten Pentacene **160**, die in der Sandwich-Fischgrätenstruktur kristallisieren, da sie eine höhere Effizienz des Elektronentransports aufweisen.<sup>[122]</sup>

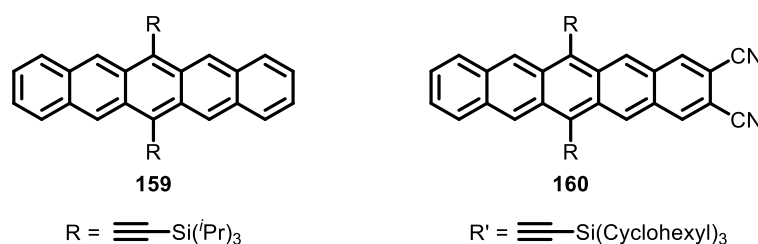


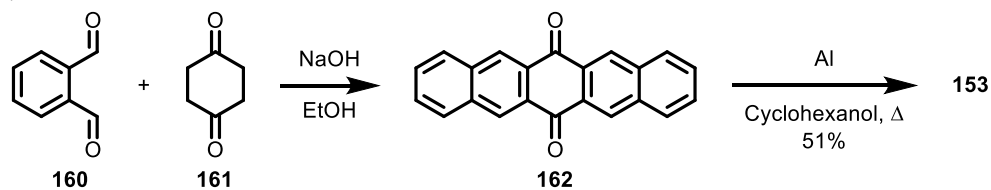
Abbildung 30: Die unterschiedlich substituierten 6,13-funktionalisierten Pentacene **159** und **160**.<sup>[121,122]</sup>

## 2 – Eigenschaften und Synthesen von Pentacenen

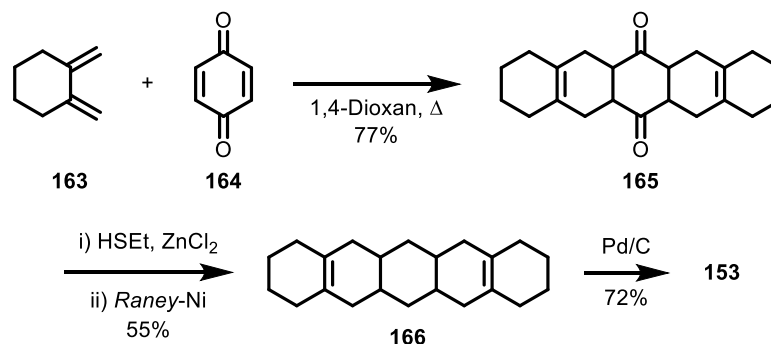
Mit einem Molekulargewicht von  $278.33 \text{ g mol}^{-1}$  und einem UV-Vis-Absorptionsmaxima  $\lambda_{\text{max}}$  bei 576 nm in Benzol ist PEN (**153**) ein relativ leichtes Material, welches als organischer Feldeffekttransistor (OFET), verwendet werden kann.<sup>[123]</sup>

Die erste Synthese des PEN (**153**) erfolgte 1929 durch *Clar*. 1953 stellten *Ried* und *Anthöfer* eine präparativ einfachere Syntheseroute vor, welche eine Basen-katalysierte vierfache Aldol-Addition von Phthaldialdehyd (**160**) mit 1,4-Cyclohexandion (**161**) zu dem entsprechenden Pentacenchinongrundgerüst **162** beinhaltet (Schema 44; **A**).<sup>[124]</sup> Dieses wird durch Reduktion mit Aluminium in siedendem Cyclohexanol zu PEN (**153**) weiter umgesetzt.<sup>[125]</sup> Alternativ zur Reduktion mit Aluminium wurde gezeigt, dass diese ebenfalls mit Lithiumaluminiumhydrid ( $\text{LiAlH}_4$ ) durchgeführt werden kann.<sup>[126]</sup> Im selben Jahr publizierten *Bailey* und *Madoff* eine weitere formale Synthese, die als reduzierende Komponente der Diketoneinheit (Verbindung **165**; **B**) *Raney*-Nickel verwendet. Sie beschrieben, dass eine *Wolff-Kishner*-Reduktion der Carbonylfunktionen zu einem schwer trennbaren Produktgemisch führte und daher der Umweg über die Reduktion mittels *Raney*-Nickel gewählt wurde.<sup>[127]</sup>

## (A) Ried und Anthöfer

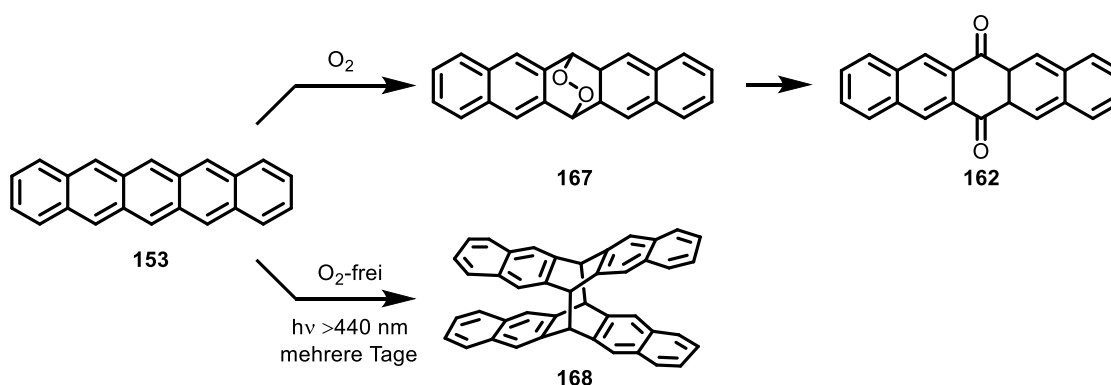


## (B) Bailey und Madoff



Schema 44: Synthetische Zugänge zu Pentacen (**153**) von Ried und Anthöfer und der Syntheseroute von Bailey und Madoff.<sup>[124,125,127]</sup>

Beim Pentacen (**153**) handelt es sich um einen dunkelblauen, in vielen organischen Lösungsmitteln sehr schlecht löslichen, kristallinen Feststoff. Gelingt es, PEN (**153**) in Lösung zu bringen, ist dieses besonders reaktiv. PEN (**153**) neigt aufgrund seines energetisch sehr hochliegenden HOMO zur Reaktion mit Luftsauerstoff unter Photooxidation am Chromophor. Diese Oxidation führt zur Ausbildung des *endo*-Peroxids **167**, welches daraufhin zum Chinon **162** oxidiert wird (Schema 45). Alternativ ist unter Sauerstoffausschluss die lichtinduzierte Ausbildung einer dimeren Schmetterlingsstruktur **168** bekannt.<sup>[128,129]</sup>

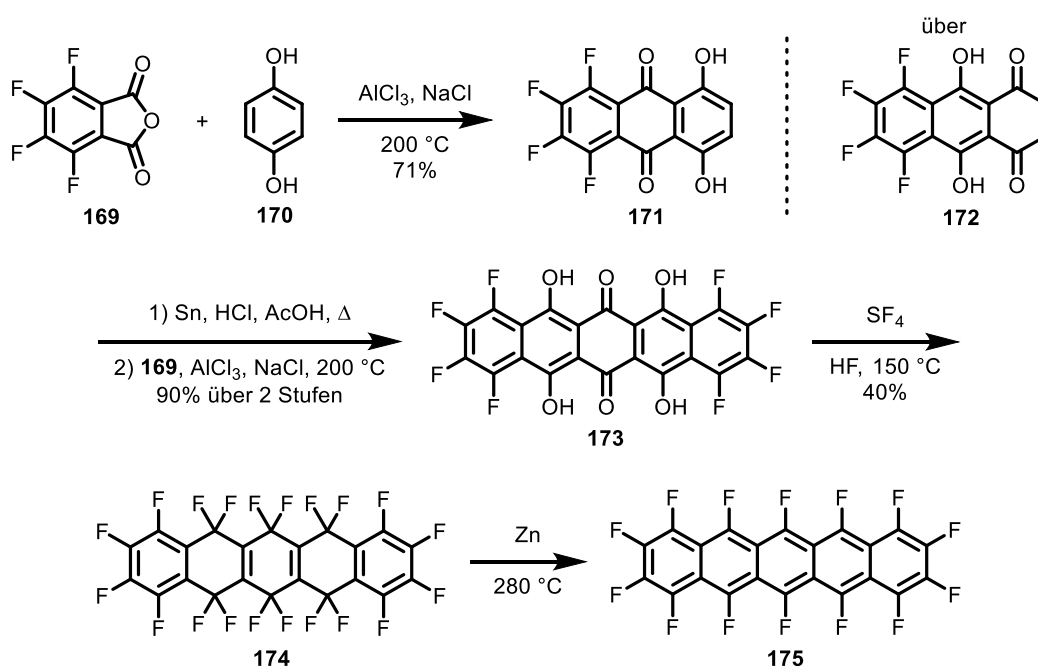


Schema 45: Oxidation vom Pentacen (**153**) mit Luftsauerstoff zum *endo*-Peroxid **167** und photoinduzierte Dimerisierung zum Zersetzungsprodukt **168**.<sup>[128,129]</sup>



### 3 – Eigenschaften und Synthese fluorierter Pentacene

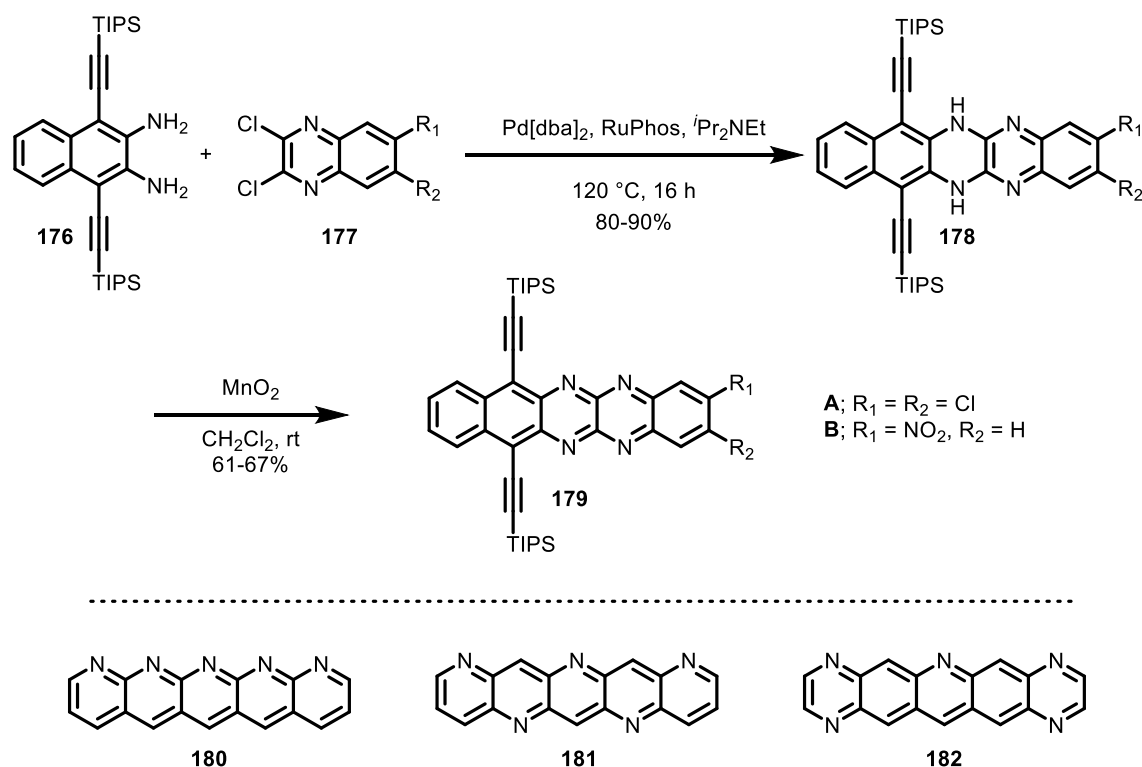
Neben der Substitution in 6,13-Position am Pentacengerüst kann das Anbringen elektronenziehender Gruppen die Stabilität und die elektronischen Eigenschaften beeinflussen. Zusätzlich weisen diese elektronenarmen Pentacen-Derivate anschließend *n*-Typ-Halbleitereigenschaften auf. Als Beispiel einer elektronenziehenden Gruppe (EWG, *electron withdrawing group*) dient das Fluoratom, welches direkt am Grundgerüst des Pentacens eingeführt werden kann.<sup>[130]</sup> Eine erfolgreiche Synthese eines fluorsubstituierten Pentacens gelang *Suzuki et al.*, indem sie mit Aluminiumtrichlorid eine *Lewis*-Säure katalysierte *Friedel-Crafts*-Reaktion von Tetrahydrochinon (**170**) mit Tetrafluorophthalsäureanhydrid (**169**) zum Chinon **171** umsetzten. Dieses interne Chinon **171** wurde anschließend unter sauren Bedingungen zum endständigen Chinon **172** isomerisiert und daraufhin erneut einer *Friedel-Crafts*-Reaktion mit Tetrafluorophthalsäureanhydrid (**169**) unterzogen. Dabei wurde das vorläufige Pentacen-Grundgerüst **173** erhalten. Durch die Verwendung von Schwefeltetrafluorid gelang den Autoren die Polyfluorierung zum unvollständig aromatisierten Pentacen-Vorläufer **174**. Unter Verwendung von Zink konnte der Vorläufer in das perfluorierte Pentacen **175** aromatisiert werden (Schema 46).<sup>[130]</sup>



Schema 46: Synthese des perfluorierten Pentacens **175** nach *Suzuki et al.*<sup>[130]</sup>

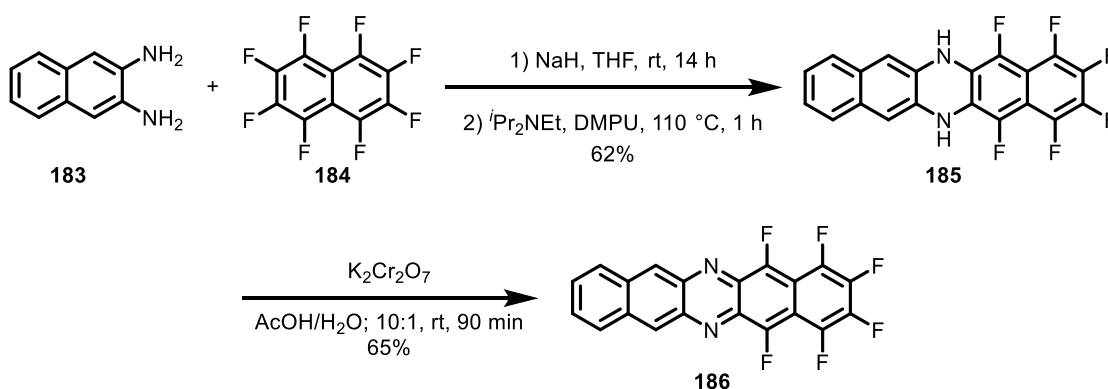
Zur weiteren Erhöhung der Stabilität und Löslichkeit von Pentacenen kann neben der *exo*-Funktionalisierung des Gerüsts ebenfalls eine Modifikation durch Inkorporation von Heteroatomen im Gerüst erfolgen. Durch die Substitution von C-H-Einheiten durch beispielsweise

Stickstoffatome werden sowohl HOMO als auch LUMO stabilisiert, ohne wesentliche Veränderungen der elektronischen Eigenschaften hervorzurufen.<sup>[131]</sup> Gegenstand der Forschung sind beispielsweise lineare *N*-Heteroacene. Bekannte Methoden der Synthese verlaufen unter Verwendung von *ortho*-Chinonen bzw. *ortho*-Chlorarylen **177** und anschließender Umsetzung mit *ortho*-Diaminen **176**.<sup>[132]</sup> *Bunz et al.* konnten mittels Palladium-katalysierter doppelter Kreuzkupplung und anschließender Oxidation mit Braunstein erfolgreich das Tetraazaacen **179** darstellen (Schema 47).<sup>[133]</sup> Weitere interessante *N*-Heteroacene (**180-182**) für die noch keine Synthese bekannt sind, basieren auf Berechnungen von *Chao et al.*<sup>[134]</sup>



Schema 47: Synthese des Tetraazaacens **179** durch doppelte Palladium-katalysierte Kreuzkupplung und anschließende Oxidation nach *Bunz et al.*<sup>[133,134]</sup>

*Koert et al.* beschäftigten sich mit der Kombination beider Systeme, der Stabilisierung des Pentacen-Grundkörpers und der Synthese löslicher fluorierter *N*-Heteroacene. Hierzu wurde Diaminonaphthalin **183** mit Perfluornaphthalin (**184**) zum sekundären Amin umgesetzt (Schema 48). Nach anschließender Zyklisierung mit *Hünig*-Base und DMPU wurde das lineare Dihydrodiazapentacen **185** in exzellenter Ausbeute erhalten. Die abschließende Oxidation mit Chromsalzen zum Hexafluordiazapentacen **186** gelang ebenfalls in guten Ausbeuten von 65%.<sup>[135]</sup>



Schema 48: Synthese des Hexafluordiazapentacens **186** durch doppelte  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  und anschließende Oxidation nach Koert *et al.*<sup>[135]</sup>

Neben einer erhöhten Löslichkeit weisen fluorierte Acene ein permanentes molekulares Dipolmoment auf, welches zu definierten Packungsmotiven im Festkörper führt. Die Autoren konnten aufgrund der starken C-F-, H-F- und F-F-Wechselwirkungen die Ausbildung gegenläufiger Dimerpaare beobachten. Aufgrund dieser Anordnung wird ein hoher Überlappungsgrad der Acene erreicht. Allerdings konnte ebenfalls beobachtet werden, dass aufgrund dieser Dimerbildung die Ausbildung eines ausgeprägten zweidimensionalen Packungsmotivs behindert wird.<sup>[135]</sup>

#### 4 – Eigenschaften und Synthese von DNTTs

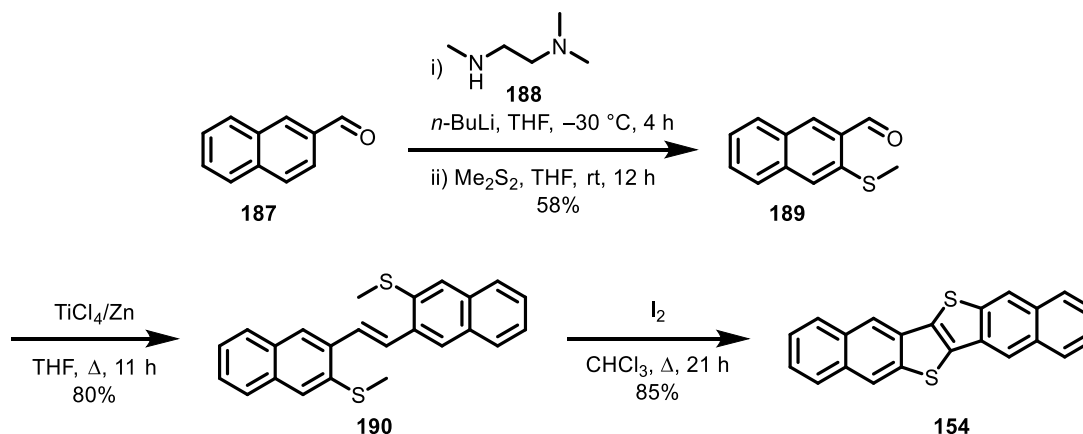
Im Gegensatz dazu weisen organische Halbleitermaterialien auf Chalkogenid-Basis, wie Dinaphtho-[2,3-b:2',3'-f]thiopheno[3,2-b]thiophen (**154**, DNTT, Abbildung 31), bei hoher Elektronenmobilität eine gute Stabilität gegenüber Luftsauerstoff auf. Ein Grund für die erhöhte Stabilität ist die abgeknickte Anordnung der Ringe im Gegensatz zu der linearen Anordnung von PEN (**153**).



Abbildung 31: Vergleich der Strukturgeometrien von PEN (**153**) und DNTT (**154**).

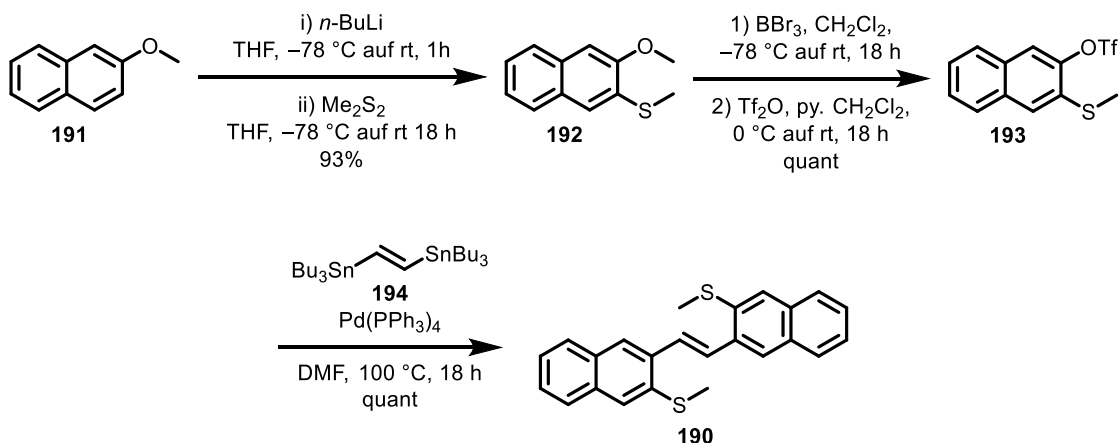
Für DNTT und dessen Derivate sind diverse unterschiedliche Synthesewege literaturbekannt. Alle diese Synthesen bedienen sich des NaphthalinGrundgerüst, welches anschließend dimerisiert wird. Takimiya *et al.* beschrieben hierfür die Strategie der Verknüpfung mittels *McMurry*-Reaktion (Schema 49).<sup>[136]</sup> Ausgehend von 2-Naphthaldehyd (**187**) wird zunächst durch *ortho*-Lithiierung und anschließendem Abfangen mit Dimethyldisulfid (DMDS) 3-Thiomethyl-2-

naphthaldehyd (**189**) in einer mäßigen Ausbeute von 58% gewonnen. Problematisch ist die mangelnde Regiokontrolle der Lithiierung und die hieraus resultierende Bildung von Regioisomeren.<sup>[137]</sup> Die anschließende *McMurry*-Reaktion unter Titan-Zink-Katalyse lieferte den DNTT-Vorläufer **190** in 80% Ausbeute, welcher daraufhin durch Reaktion mit Iod in einer Ausbeute von 85% zu DNTT (**154**) zyklisiert wurde.



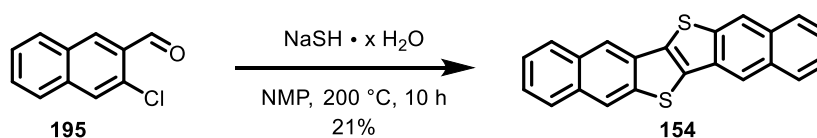
Schema 49: Synthese des DNTT-Vorläufers **190** durch Kondensation mittels *McMurry*-Reaktion und anschließende Zyklisierung mit Iod nach *Takimiya et al.*<sup>[136]</sup>

Alternativ zu den bei der *McMurry*-Reaktion verwendeten harschen Bedingungen entwickelte *Takimiya et al.* eine mildere Syntheseroute, die ebenfalls in wenigen Stufen das gewünschte DNTT-Derivat generiert (Schema 50). Ausgehend von 2-Methoxynaphthalin (**191**) wird zunächst durch *ortho*-Lithiierung die Thiomethylgruppe in einer Ausbeute von 93% eingeführt. Das hierbei generierte 2-Methoxy-3-thiomethylnaphthalin (**192**) wurde mit Bortribromid demethyliert und anschließend mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in das Triflat **193** überführt. Mit Hilfe einer doppelten *Stille*-Reaktion gelangten die Autoren zum gleichen DNTT-Vorläufer **190** in quantitativer Ausbeute, die abschließende Zyklisierung erfolgte ebenfalls unter Iod-Katalyse.<sup>[137]</sup>



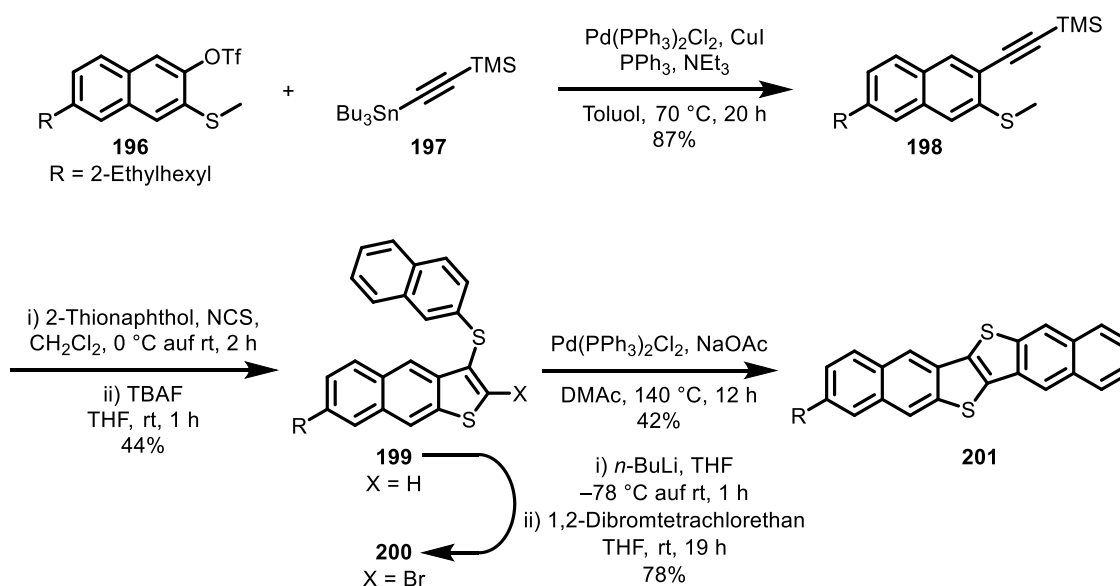
Schema 50: Synthese des DNTT-Vorläufers **190** durch doppelte *Stille*-Reaktion nach *Takimiya et al.*<sup>[137]</sup>

Neben den mehrstufigen Synthesemethoden ist ebenfalls eine einstufige Synthese beschrieben, die ausgehend von 3-Chlor-2-naphthaldehyd (**195**) durch Umsetzen mit Natriumhydrogensulfid zu DNTT (**154**) führt (Schema 51).<sup>[138]</sup> Die Ausbeute liegt zwar nur bei 21% ist allerdings in Anbetracht des simplen Synthesewegs vertretbar.



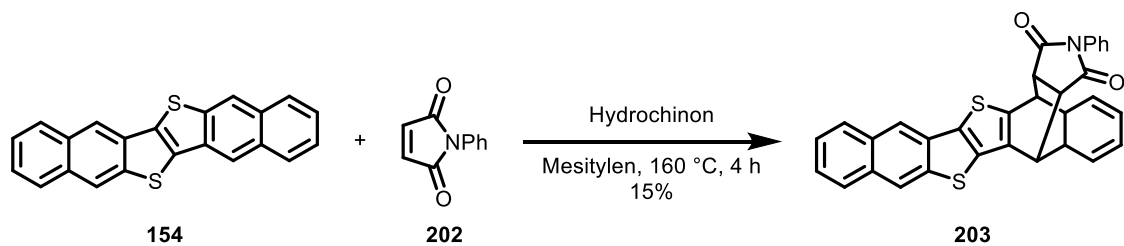
Schema 51: Einstufige Synthese von DNTT (**154**) ausgehend von 3-Chlor-2-naphthaldehyd (**195**) nach Takimiya *et al.*<sup>[138]</sup>

Bei den bisherigen Synthesemethoden lag der Fokus in der Darstellung symmetrischer DNTT-Derivate. Trotz der höheren Löslichkeit als bei vergleichbaren Pentacen-Derivaten, ist diese bei DNTT-Derivaten ebenfalls begrenzt. Sawamoto *et al.* untersuchten hierfür die Synthese asymmetrischer sowie Alkyl-substituierter DNTTs. Zunächst überführten die Autoren das triflierte Naphthalin-Derivat **196** per *Stille*-Reaktion in das Trimethylsilylalkin **198** (Schema 52). Durch weiteres Umsetzen mit 2-Thionaphthol und anschließender Spaltung der Trimethylsilylgruppe wurde Thioether **199** in mäßiger Ausbeute (44%) erhalten. Dieser wurde anschließend mit 1,2-Dibromtetrachlorethan in guter Ausbeute von 78% ins Bromid **200** überführt. Abschließend wurde mittels Palladium-katalysierter C-H-Aktivierung der Ringschluss in mäßiger Ausbeute von 42% zum nicht-symmetrischen DNTT-Derivat **201** durchgeführt.<sup>[139]</sup>



Schema 52: Mehrstufige Synthese nach Sawamoto *et al.* zum nicht-symmetrischen DNTT-Derivat **201**.<sup>[139]</sup>

Ein alternativer Ansatz, die Problematik der Löslichkeit zu beherrschen, ist von *Nagase et al.* beschrieben. Dieser Ansatz bedient sich der Verwendung eines löslichen Precursors, der DNTT freisetzen kann. Mittels *Diels-Alder*-Reaktion gelang den Autoren die Synthese des Precursors **203**, ausgehend von DNTT (**154**) und *N*-Phenylmaleimid (**202**), in lediglich schlechter Ausbeute von 15% (Schema 53).<sup>[140]</sup>



Schema 53: Darstellung des DNTT-Precursors **203** nach *Nagase et al.*<sup>[140]</sup>

## C-II Zielsetzung

Trotz der vielfältigen Nutzung und intensiver Forschung im Bereich organischer Halbleitermaterialien sind weiterhin viele Fragestellungen zum tiefergehenden Verständnis innerer Grenzflächen von anorganisch-organischen Substraten offen. Von besonderem Interesse sind die Struktur-Eigenschaft-Beziehungen des organischen Substrats auf der anorganischen Oberfläche. Dies ist dadurch begründet, dass die Ausbildung eines definierten Packungsmotivs mit charakteristischen physikalischen Eigenschaften einhergeht. Diese Fragestellungen sollten mit eigens entwickelten Modellsystemen auf DNTT-Basis im Rahmen eines Kooperationsprojekts der Arbeitsgruppen *Koert* und *Witte* (molekulare Festkörperphysik am Fachbereich Physik der Philipps-Universität Marburg) untersucht werden. Zu den langfristigen Zielen dieser Kooperation zählt die Synthese und Charakterisierung dieser molekularen Modellsysteme sowie die Präparation und Charakterisierung innerer Grenzflächen im Festkörper in Form von Dünnschichten. (Abbildung 32).

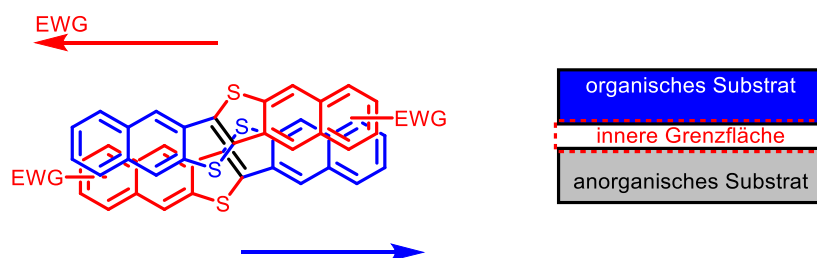


Abbildung 32: Schematische Darstellung zur geplanten anorganisch-organischen Grenzfläche verschieden substituierter DNTT-Derivate.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte das symmetrische perfluorierte sowie nicht-symmetrische partiell-fluorierte DNTT-Derivat **204** bzw. **205** synthetisiert und charakterisiert werden (Abbildung 33). Die Synthese sollte möglichst konvergent durchgeführt und mit einer minimalen Anzahl an linearen Syntheseschritten erfolgen. Für die Verwendung als elektronische Bauteile in OFETs ist die Leitfähigkeit von besonderem Interesse. Diese Leitfähigkeit ist im hohen Maße von der Qualität der  $\pi$ -Wechselwirkungen im Festkörper abhängig. Durch die Fluorierung der DNTT-Derivate soll ein molekulares Dipolmoment erzeugt werden. Aufgrund des Dipolmoments wird erwartet, dass dies zur besseren Löslichkeit des Substrats führt und ebenfalls eine selbstkomplementäre Anordnung ermöglicht. Außerdem wird erwartet, dass durch die Fluorierung eine stärkere Kopplung und dichtere Packungen der Moleküle erreicht werden und für eine erhöhte Elektronenmobilität im Festkörper sorgen. Die erhöhte Kopplung ist eine wichtige Voraussetzung für bessere Elektronenmobilitäten im Dünnschicht.

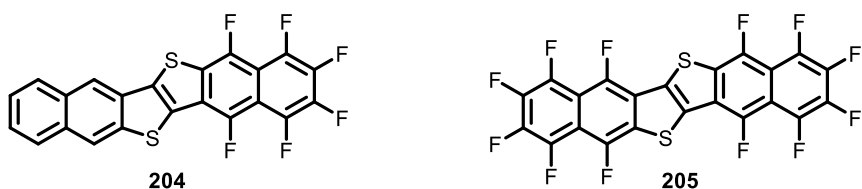


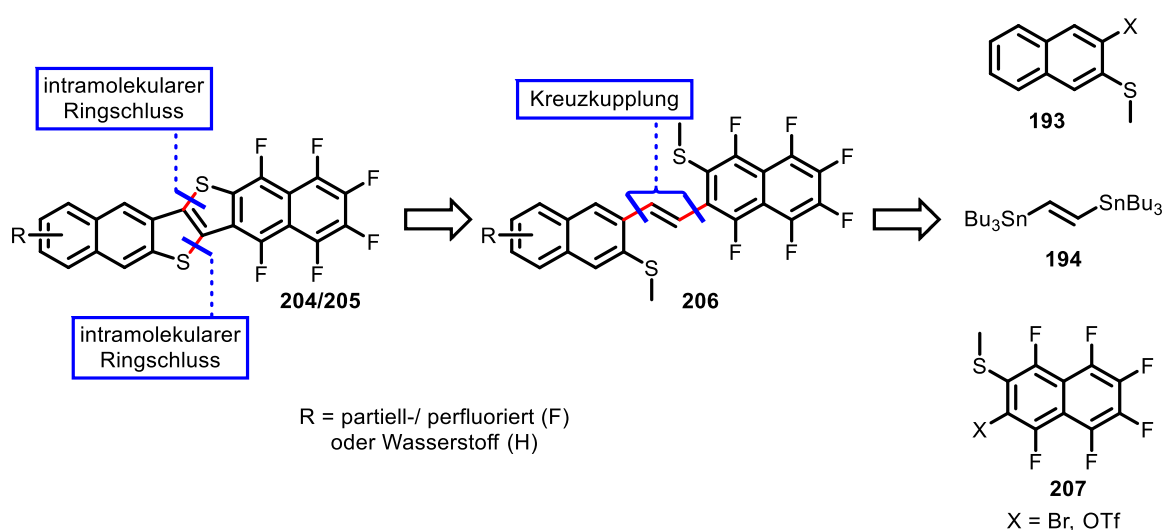
Abbildung 33: Zielstrukturen der zu synthetisierenden DNTT-Derivate **204** und **205**.

Zusätzlich zur Synthese sollten die elektronischen Eigenschaften der DNTT-Derivate untersucht werden. Neben der Untersuchung der dreidimensionalen Molekülstruktur im Festkörper per Röntgenstrukturanalyse sollten ebenfalls Messungen der elektronischen Eigenschaften mittels Cyclovoltammetrie und UV-Vis-Spektroskopie erfolgen. Diese Untersuchungen sollten erste Aussagen darüber zulassen, ob eine Eignung als organische Halbleitermaterialien besteht.



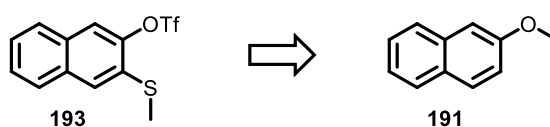
### C-III Syntheseplanung

Die fluorierten DNTT-Derivate **204** und **205** lassen sich retrosynthetisch auf die beiden funktionalisierten Naphthaline **193** und **207** sowie die transmetallierende Spezies **194** zurückführen (Schema 54). Der letzte Schritt der Synthese stellt den intramolekularen Ringschluss zum Thiophen dar, welcher durch einen Überschuss an Iod induziert werden kann.<sup>[137]</sup> Die Synthese des Oelfins **206** sollte durch eine doppelte Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion der vollständig funktionalisierten Naphthalinbausteine **193** und **207** sowie dem Distannan **194** erfolgen.



Schema 54: Retrosynthetischer Ansatz ausgehend von den Naphthalinbausteinen **193** und **207**.

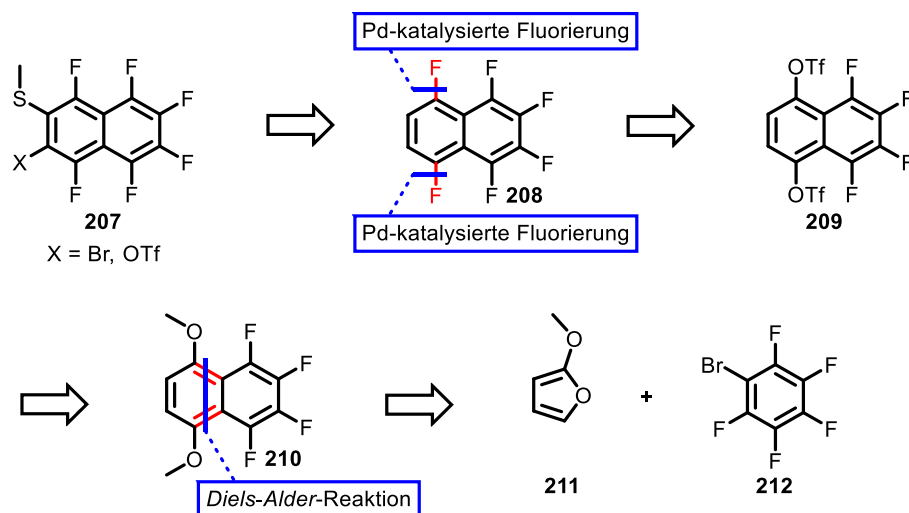
Die Synthese des nicht-fluorierten Naphthalinbausteins **193** ist bereits literaturbekannt und kann in einer dreistufigen Synthese ausgehend von 2-Methoxynaphthalin (**191**), nach einer Vorschrift von *Takimiya et al.*, dargestellt werden (Schema 55).<sup>[137]</sup>



Schema 55: Synthese des nicht-fluorierten Naphthalinbausteins **193** nach *Takimiya et al.*<sup>[137]</sup>

Das Distannan **194** ist kommerziell erhältlich und kann somit leicht für die Kreuzkupplungsreaktion verwendet werden. Die Synthese des fluorierten-Naphthalins **207** ist nicht bekannt und sollte ausgehend vom Hexafluornaphthalin **208**, durch Lithiierung und abfangen mit einem geeigneten Elektrophil, dargestellt werden (Schema 56). Die Fluorierung sollte durch eine doppelte nukleophile Palladium-katalysierte Fluorierung nach *Buchwald et al.*

aus dem Naphthalin **209** erfolgen.<sup>[141]</sup> Das doppelte Triflat **209** sollte nach einer Sequenz aus Demethylierung und Triflierung aus dem Dimethylether **210** dargestellt werden. Die Synthese des hierfür benötigten literaturbekannten Dimethylethers **210** sollte nach *Diels-Alder-Reaktion*, aus dem *in situ* gebildetem Arin, des kommerziell erhältlichen Brompentafluorbenzols (**212**) und 2-Methoxyfuran (**211**) erhalten werden.<sup>[142]</sup>

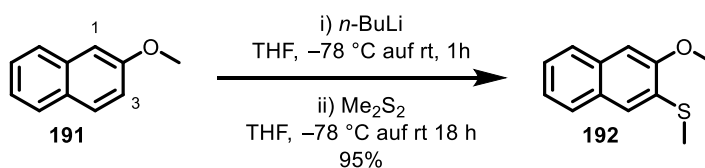


Schema 56: Retrosynthetischer Ansatz zur Synthese des fluorierten Naphthalinbausteins **207** ausgehend von kommerziell erhältlichen Startmaterialien.

## C-IV Ergebnisse und Diskussion

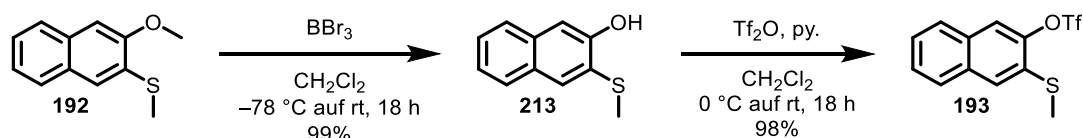
### 1 – Synthese des nicht-fluorierten Naphthalins 193

Die Synthese des nicht-fluorierten Naphthalins **193** wurde entsprechend der Literaturvorschrift von *Takimiya et al.* reproduziert.<sup>[137]</sup> Die erste Stufe der Reaktionssequenz beinhaltet eine regioselektive Thiomethylierung des 2-Methoxynaphthalins (**191**) an C-3 zum Thiomethylether **192**, nach vorangehender Lithiierung mit *n*-BuLi (Schema 57). Nach Zugabe von Dimethyldisulfid wurde der Thiomethylether **192** in guter Ausbeute von 95% erhalten. Die Lithiierung wird aufgrund der dirigierenden Gruppe selektiv in die *ortho*-Position gelenkt. Denkbar ist neben der Lithiierung an C-3 auch jene an C-1. Untersuchungen von *Saá et al.* zeigten allerdings, dass C-3 energetisch begünstigt ist. Die Aktivierungsenergien der Lithiierungen unterscheiden sich um 3.4 kcal mol<sup>-1</sup> (77.0 kcal mol<sup>-1</sup> für C-1; 73.6 kcal mol<sup>-1</sup> für C-3) und favorisieren somit eine kinetische Lithiierung an C-3. Zusätzliche Berechnungen bezüglich der freien *Gibbs*-Enthalpie unterstützen diese Erkenntnisse ( $\Delta G$ -Werte: 6.4 kcal mol<sup>-1</sup> für C-1; – 0.8 kcal mol<sup>-1</sup> für C-3).<sup>[143]</sup>



Schema 57: Synthese des Thiomethylnaphthalins **192** nach *Takimiya et al.*<sup>[137]</sup>

Im der darauffolgenden Stufe erfolgte die chemoselektive Demethylierung des Methylethers mit Bortribromid (Schema 58). Nach wässriger Aufarbeitung wurde das Naphthol **213** in sehr guter Ausbeute von 99% erhalten. Durch anschließende Triflierung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid wurde der Alkohol in eine gute Abgangsgruppe überführt und das Triflat **193** konnte ebenfalls in sehr guter Ausbeute von 98% dargestellt werden.

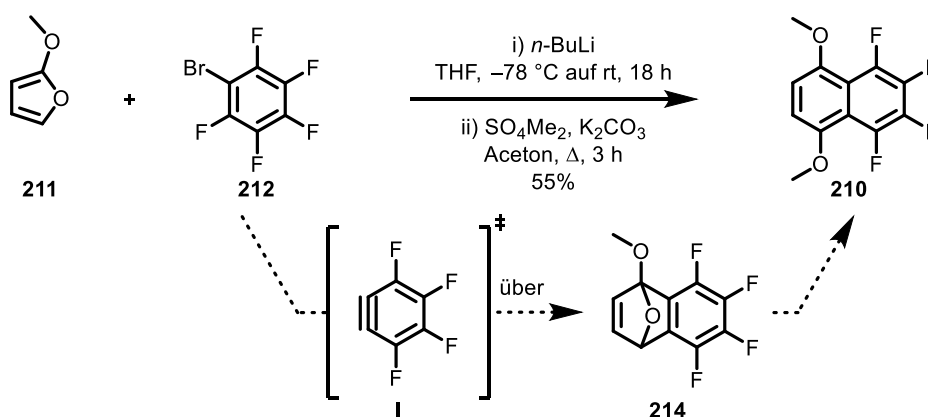


Schema 58: Demethylierung des Methoxyethers **192** und anschließende Triflierung zum Triflat **193** nach *Takimiya et al.*<sup>[137]</sup>

Entsprechend der dreistufigen Synthesesequenz von *Takimiya et al.* wurde der nicht-fluorierte Naphthalinbaustein **193** in einer Gesamtausbeute von 92% dargestellt.

## 2 – Synthese des fluorierten-Naphthalins 207

Die Synthese des höher substituierten fluorierten Naphthalins **207** begann zunächst mit einer *Diels-Alder*-Reaktion von Brompentafluorbenzol (**212**) und 2-Methoxyfuran (**211**, Schema 59). Hierbei wurden die ersten vier Fluoratome durch die Reaktion mit dem kommerziell erhältlichen Brompentafluorbenzol (**212**) eingeführt. Das Dimethoxynaphthalin **210** wurde bereits durch *Ono et al.* dargestellt, wenn auch nur in mäßiger Ausbeute von 18%.<sup>[142]</sup> Zunächst erfolgte durch Zugabe von *n*-BuLi zum Brombenzol **212** ein Halogen-Metall-Austausch unter Ausbildung des stabilen Lithiumpentafluorbenzols. *Coe et al.* beschrieben, dass diese Lithiumspezies bei 0 °C noch zu 77% und nach 24 h bei –10 °C noch zu 58% vorhanden sind. Unter anschließender Ausbildung des reaktiven Arins **I** findet die *Diels-Alder*-Reaktion mit 2-Methoxyfuran (**211**) statt. Dabei bildet sich zunächst das Acetal **214** aus.<sup>[144]</sup> Die Hydrolyse des Acetals **214** führt zum Naphthol, welches anschließend mit Dimethylsulfat zum Dimethoxynaphthalin **210** überführt wurde. Unter den Literaturbedingungen konnte die Synthese ausschließlich in einer Ausbeute von 13% reproduziert werden, welche für eine weitere Synthese ungeeignet ist. Daraufhin wurden die Reaktionszeiten und Äquivalente der Reagenzien angepasst, sodass die Ausbeute auf 55% – um das dreifache – erhöht wurde.

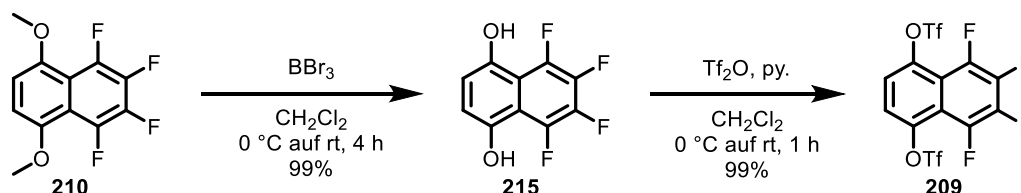


Schema 59: *Diels-Alder*-Reaktion zum Dimethoxynaphthalin **210**.

Eine Ausbeute von 55% erscheint auf den ersten Blick als mäßig, ist allerdings unter Berücksichtigung von intermolekularen Nebenreaktionen, in Form der Ausbildung von Diphenylen oder Triphenylen, aufgrund der hohen Reaktivität des instabilen Arins, gut.<sup>[144,145]</sup> Typische Ausbeuten von Reaktionen mit Arinen befinden sich im Bereich von 46-60%.<sup>[146,147]</sup> Somit kann die erreichte Ausbeute von 55% als durchaus vertretbar angesehen werden.

Zur Vorbereitung der Palladium-katalysierten Fluorierung wurde das Dimethoxynaphthalin **210** analog des nicht-fluorierten Naphthalins mit Bortribromid in hervorragender Ausbeute von 99% zum Benzochinon **215** demethyliert (Schema 60). Durch anschließende Triflierung mit

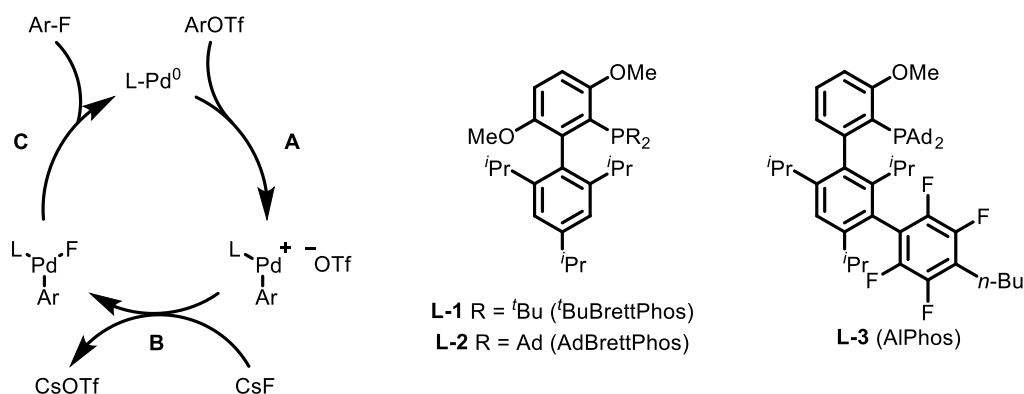
Trifluormethansulfonsäureanhydrid wurden die Alkohole in gute Abgangsgruppen überführt und das Ditriflat **209** konnte ebenfalls in hervorragender Ausbeute von 99% dargestellt werden. Da das Ditriflat **209** säulenchromatographisch (weder auf Silicagel noch Alox) aufgereinigt werden kann, ist ein quantitativer Umsatz entscheidend. Um dies zu bewerkstelligen sollte das Diol **215** schon bei kleinsten Verunreinigungen zuvor per Sublimation aufgereinigt werden. Die Synthese bis zum Ditriflat kann problemlos in bis zu 5.0 g durchgeführt werden.



Schema 60: Demethylierung des Dimethoxynaphthalins **210** und anschließende Triflierung zum Ditriflat **209**.

Eine von *Buchwald et al.* entwickelte Methode zur nukleophilen Palladium-katalysierten Fluorierung von Aryltriflaten bedarf einer Palladium(0)-Quelle, wie beispielsweise  $[\text{PdCl}(\text{cinnamyl})]_2$  oder  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , eines sterisch anspruchsvollen Liganden, wie *t*BuBrettPhos (**L-1**) sowie einer Fluorid-Quelle, hier Cäsiumfluorid.

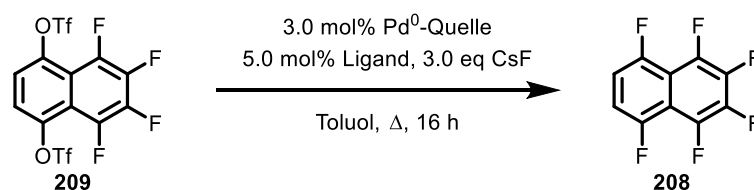
Mechanistisch erfolgt zunächst eine oxidative Addition des Aryltriflats am Palladium (Schema 61; **A**). Nach erfolgreicher Addition erfolgt der Ligandenaustausch am Palladium, indem das nukleophile Fluorid das Triflat verdrängt (**B**). Zum Schluss des Katalysezykluses erfolgt die reduktive Eliminierung unter Rückbildung des aktiven Katalysators und des Arylfluorids (**C**).<sup>[141]</sup> Der sterische Anspruch des Liganden am Palladium ist besonders entscheidend damit das Phosphoratom beim Ligandenaustausch ausreichend vor einem Angriff des Fluorids geschützt ist.<sup>[148]</sup>



Schema 61: Palladium-katalysierte Fluorierung sowie typisch verwendete Liganden **L-1-L-3**.

Die Methode von *Buchwald et al.* wurde im Folgenden auf die Synthese des Hexafluornaphthalins **208** angewendet. Hierzu wurde das Ditriflat **209** mit unterschiedlichen Katalysatorsystemen und Liganden umgesetzt (Tabelle 9). Sämtliche Reaktionen wurden in einem zuvor ausgeheizten Druckröhrchen und Rührfisch durchgeführt. Die Zugabe der Palladium-Quelle, Cäsiumfluorid und des Liganden erfolgte in der Glovebox. Ditriflat **209** und entgastetes Toluol (1.0 mL je 0.1 mmol) wurden im Argon-Gegenstrom zugegeben.

Tabelle 9: Untersuchungen zur Palladium-katalysierten Fluorierung nach *Buchwald et al.*



Eintrag	Pd-Katalysator	Ligand	Ergebnis <sup>a</sup>
1		<sup>t</sup> BuBrettPhos <b>L-1</b>	Zersetzung
2	[PdCl(cinnamyl)] <sub>2</sub>	AdBrettPhos <b>L-2</b>	Zersetzung
3		AlPhos <b>L-3</b>	Zersetzung
4		<sup>t</sup> BuBrettPhos <b>L-1</b>	Zersetzung
5	Pd(OAc) <sub>2</sub>	AdBrettPhos <b>L-2</b>	möglicher OTf-H Austausch
6		AlPhos <b>L-3</b>	möglicher OTf-H Austausch
7		<sup>t</sup> BuBrettPhos <b>L-1</b>	Zersetzung
8	Pd(dba) <sub>2</sub>	AdBrettPhos <b>L-2</b>	Zersetzung
9		AlPhos <b>L-3</b>	Zersetzung
10		<sup>t</sup> BuBrettPhos <b>L-1</b>	Zersetzung
11	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	AdBrettPhos <b>L-2</b>	Zersetzung
12		AlPhos <b>L-3</b>	Zersetzung

<sup>a</sup> Die Analyse der Katalyse erfolgte sowohl per DC also auch GC/MS um qualitative Ergebnisse zu erhalten.

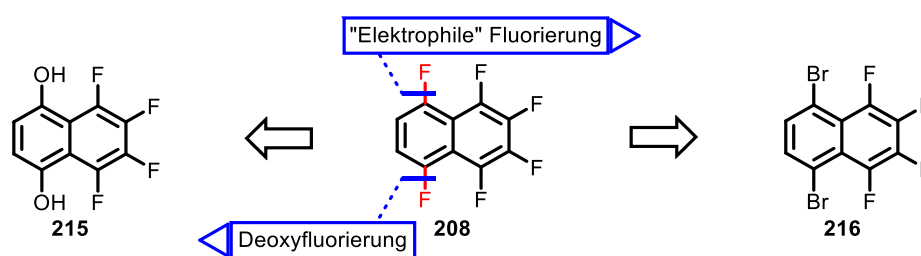
Bei nahezu allen Reaktionen konnte nach vollständigem Umsatz ausschließlich die Zersetzung des Startmaterials beobachtet werden (Tabelle 9; Einträge 1-4 und 7-12). Ausschließlich bei der Reaktion mit Pd(OAc)<sub>2</sub> mit AdBrettPhos **L-2** und AlPhos **L-3** (Einträge 5 und 6) konnte per GC/MS eine mögliche Bildung des defunktionalisierten Naphthalins beobachtet werden. Ebenfalls konnte bei keinem der Ansätze eine teilweise (einfache) Fluorierung beobachtet werden. Mögliche in der Literatur beschriebene Nebenprodukte, wie eine Chlorierung unter Verwendung von

$[\text{PdCl}(\text{cinnamyl})]_2$  oder die Bildung von Diarylethern konnte ebenfalls nicht beobachtet werden.<sup>[141,149]</sup>

### Neuer retrosynthetischer Ansatz zur Darstellung des Hexafluornaphthalins **208**

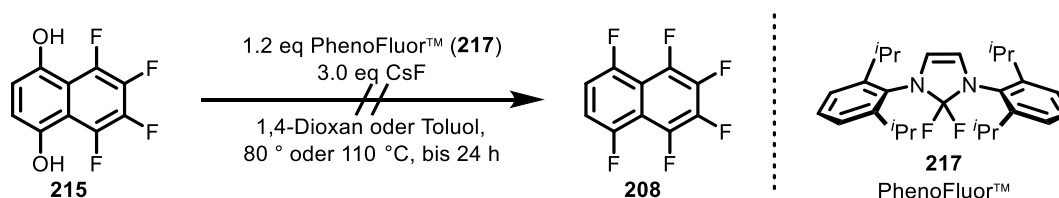
Aufgrund des Scheiterns der direkten Umsetzung des Ditriflats **209** unter Palladium-Katalyse wurden weitere Konzepte zur Synthese des Hexafluornaphthalins **208** erarbeitet (Schema 62).

Beide dargestellten Konzepte bedienen sich der doppelten Umsetzung der Funktionalitäten zum Hexafluornaphthalin **208**. Die erste Route, die Deoxyfluorierung, bedient sich der *ipso*-Fluorierung nach *Ritter et al.*, die einstufig unter Verwendung von PhenoFluor™ (**217**) unterschiedliche Phenolderivate in die entsprechenden Fluoride umsetzen. Die alternative Route verläuft über das Dibromid **216**, welches nach doppeltem Halogen-Metall-Austausch und Abfangen mit einer elektrophilen Fluor<sup>+</sup>-Quelle zum gewünschten Produkt umgesetzt werden sollte.



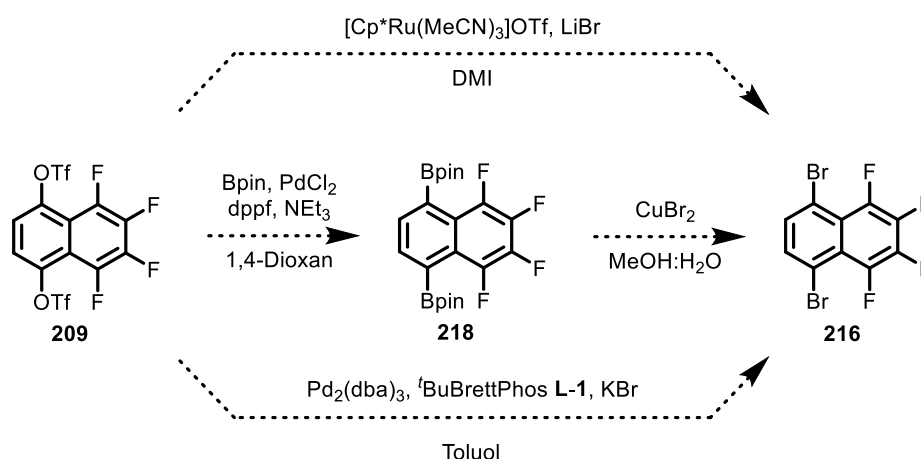
Schema 62: Neuer retrosynthetischer Ansatz zur Darstellung des Hexafluornaphthalins **208**.

Da das Naphthol **215** im Rahmen der vorherigen Synthese bereits hergestellt wurde, erfolgten zunächst erste Untersuchungen der *ipso*-Substitution mit PhenoFluor™ (**217**, Schema 63). Vor der Verwendung von PhenoFluor™ (**217**) wurde dieses frisch aus dem stabilen Chlor-Salz, entsprechend einer Vorschrift nach *Ritter et al.*, hergestellt und direkt in der Synthese verwendet. Die Reaktion wurde entsprechend der Literaturbedingungen am Substrat angewandt und zeigte weder in Toluol noch in 1,4-Dioxan einen Umsatz des Startmaterials.<sup>[150]</sup> Nach 24 h ohne Umsatzes des Diols **215** wurde die Reaktion abgebrochen.



Schema 63: Versuchte Umsetzung von Diol **215** zum Hexafluornaphthalin **208**.

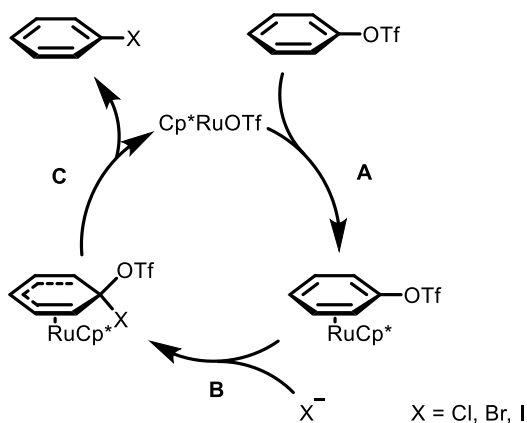
Dass bei dieser Reaktion kein Umsatz verzeichnet werden konnte, kann entweder an der Qualität des hergestellten PhenoFluor-Reagenzes liegen oder auf eine geringe Reaktivität des Diols **215** gegenüber dem Reagenz. Nachdem diese Untersuchungen nicht zu dem gewünschten Ergebnis führten, wurde die Synthese der alternativen Route über das Dibromid **216** untersucht (Schema 64). Die Auswahl der Synthesemöglichkeiten beinhaltet Ruthenium- und Palladium-katalysierte Varianten, wovon zwei eine direkte Umwandlung des Ditriflats **209** ins Dibromid **216** beschreiben. *Hayashi et al.* beschrieben eine Ruthenium-katalysierte Umsetzung von Aryltriflaten mit Lithiumbromid oder Natriumiodid in das entsprechende Arylbromid oder -iodid.<sup>[151]</sup> Alternativ beschreiben *Huffman et al.* eine zweistufige milde Synthesesequenz über eine Palladium-katalysierte Boranesterbildung und anschließender Kupfer-Katalyse in das entsprechende Arylbromid.<sup>[152]</sup> Die letzte, ebenfalls Palladium-katalysierte Variante nach *Buchwald et al.*, soll das Arylbromid einstufig unter Zugabe von Kaliumbromid und Diarylischenphosphin-Liganden aus dem Aryltriflat liefern.<sup>[153]</sup>



Schema 64: Unterschiedliche Ruthenium- sowie Palladium-katalysierte Syntheserouten zum Dibromid **216** ausgehend vom Ditriflat **209**.

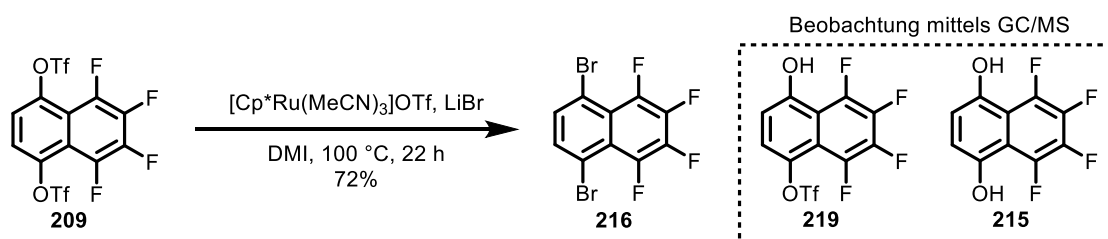
Aufgrund des Scheiterns, der konventionellen Aktivierung, durch eine oxidative Addition mittels Palladium(0) wurde zunächst die Ruthenium-katalysierte Umsetzung nach *Hayashi et al.* untersucht. Ruthenium ist in der Lage, unreaktive Aromaten, unter Ausbildung eines  $\eta^6$ -Komplexes (Schema 65; **A**), zu aktivieren und somit eine nukleophile Addition zu ermöglichen. Dieser Aktivierungseffekt des  $\eta^6$ -Komplexes ist am unsubstituierten Phenylring beispielsweise vergleichbar mit dem eines einfach (vgl.  $[\text{Cr}(\text{CO})_3]$ ), zweifach (vgl.  $[\text{Mn}(\text{CO})_3]^+$ ) oder dreifach (vgl.  $[\text{Rh}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_4\text{Et})]^{2+}$ ) Nitro-substituierten Phenylrings.<sup>[154]</sup> Nach dieser Aktivierung ist ein gebildeter  $\pi$ -ArylX-Komplex in der Lage eine *ipso*-Substitution nach  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ , dem *Meisenheimer-Komplex* (**B**), einzugehen.<sup>[151]</sup>





Schema 65: Möglicher mechanistischer Ablauf der *ipso*-Substitution am  $\eta^6$ -koordinierten Aryltriflat.<sup>[151]</sup>

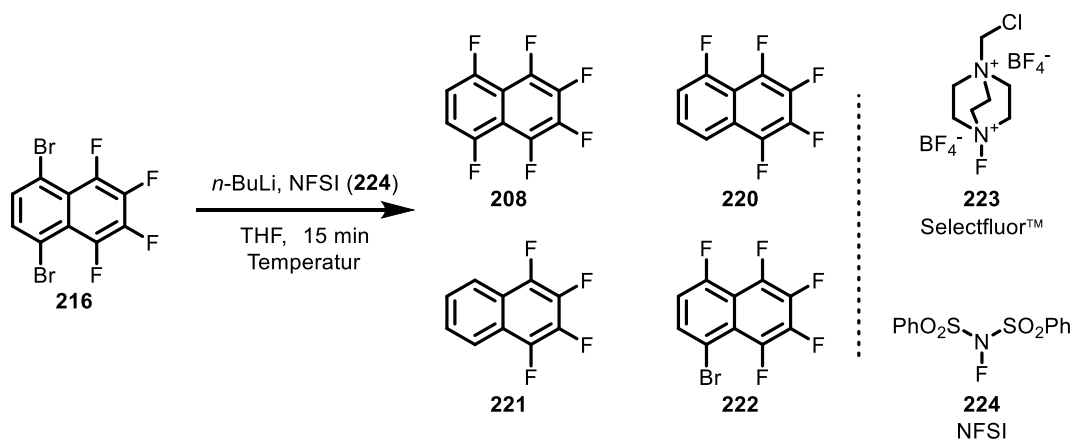
Analog einer Vorschrift von *Hayashi et al.* konnte das Ditriflat **209**, unter Ruthenium-Katalyse bei erhöhter Temperatur, in einer Ausbeute von 72% in das gewünschte Dibromid **216** umgesetzt werden (Schema 66).<sup>[151]</sup> Eine analoge Umsetzung in das Fluorid per Salzmetathese haben die Autoren nicht beschrieben und konnte auch nicht durchgeführt werden. Entscheidend bei der Reaktion ist die Verwendung von Lithiumbromid, welches unter Schutzgasatmosphäre gelagert ist, da es ansonsten zur anteiligen Hydrolyse des Lithiumbromids kommt. Per GC/MS konnte sowohl die Bildung des Naphthols **219** als auch des Diols **215** beobachtet werden.



Schema 66: Synthese des Dibromids **216** analog den Reaktionsbedingungen nach *Hayashi et al.*<sup>[151]</sup>

Da die Route mittels Ruthenium-Katalyse zum Dibromid **216** erfolgreich durchgeführt werden konnte, wurden die alternativen Routen nach *Huffman et al.* und *Buchwald et al.* am Ditriflat **209** nicht angewendet.

Anschließend erfolgte die Umsetzung des Dibromids **216** zum Hexafluornaphthalin **208**. Hierzu wurden die Reaktionsbedingungen zunächst analog einer Vorschrift von *Busacca et al.*, die das 1,8-Dibromnaphthalin mit *N*-Fluorophenylsulfonimid (**224**, NFSI) in das entsprechende Fluornaphthalin umsetzten, angewendet (Tabelle 10).<sup>[155]</sup> Der Austausch der Bromide erfolgt nach anfänglichem Brom-Lithium-Austausch mit *n*-BuLi, unter Bildung des entsprechenden Dianions, welches durch Zugabe der elektrophilen Fluor<sup>+</sup>-Quelle fluoriert wird.

Tabelle 10: Untersuchungen zur Fluorierung des Dibromids **216**.

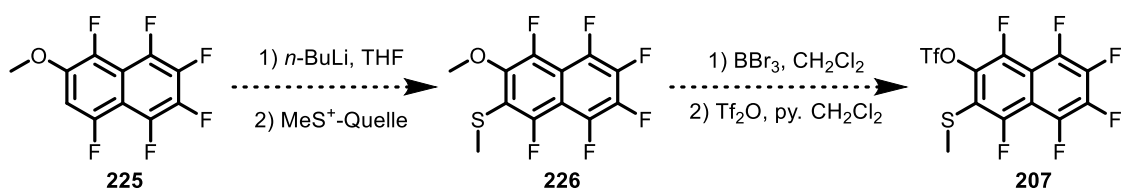
Eintrag	Temperatur	Ausbeute in % <sup>a</sup>			
		<b>208</b>	<b>220</b>	<b>221</b>	<b>222</b>
1	−78 °C auf rt	21	54	6	–
2 <sup>b</sup>	−78 °C auf rt	–	–	15	–
3	−100 °C auf −80 °C	66	15	6	–
4 <sup>c</sup>	−100 °C auf −80 °C	14	4	43	≈1
5 <sup>d</sup>	−110 °C auf −80 °C	45	10	7	–

<sup>a</sup> isolierte Ausbeute; <sup>b</sup> Selectfluor<sup>TM</sup> (**223**) wurde verwendet; <sup>c</sup> Et<sub>2</sub>O wurde als Lösungsmittel verwendet; <sup>d</sup> *Trapp*-Mischung (THF:Et<sub>2</sub>O:*n*-Pentan; 4:1:1) wurde als Lösungsmittelgemisch verwendet.

Nach den Reaktionsbedingungen von *Busacca et al.* konnte das Dibromid **216** in das fünffach fluorierte und vierfach fluorierte Naphthalin **220** und **221**, auch in das gewünschte Hexafluornaphthalin **208** umgesetzt werden (Tabelle 10, Eintrag 1). Jedoch in einem anfänglichem Verhältnis von 3.5:9:1 zugunsten des fünffach fluorierten Naphthalins **220**. Als alternative Fluor<sup>+</sup>-Quelle wurde Selectfluor<sup>TM</sup> **223** verwendet, dieses ist allerdings bei den verwendeten Reaktionsbedingungen von −78 °C in THF praktisch unlöslich und somit konnte ausschließlich das debromierte Naphthalin **221** isoliert werden (Eintrag 2). Aufgrund der Vermutung, dass das gebildete Dianion zu reaktiv ist, wurde die Reaktion anschließend bei niedrigeren Temperaturen (−100 °C) durchgeführt und die Reaktion vor Erreichen von −78 °C beendet, um Nebenreaktionen zu unterdrücken. Hierbei wurde festgestellt, dass durch Herabsetzen der Temperatur eine erhöhte Selektivität zugunsten des Hexafluornaphthalins **208** erreicht werden kann (Verhältnis von 11:2.5:1; Eintrag 3). Zu beachten ist, dass die gebildeten partiell-fluorierten Naphthaline flüchtig sind und dass ein Trocknen am Feinvakuum nicht durchgeführt werden kann. Aufgrund der Flüchtigkeit und um auszuschließen, dass das Produkt beim Einengen des Lösungsmittels abhanden kommt, wurde die Reaktion in flüchtigerem

Diethylether durchgeführt. Allerdings konnte beim Wechsel des Lösungsmittels festgestellt werden, dass NFSI (**224**) bei  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  schlecht löslich ist und die fluorierten Naphthaline ausschließlich in geringer Ausbeute isoliert werden konnten (Eintrag 4). Außerdem gelang bei dieser Reaktion die Isolation des Naphthalins **222**, in dem ausschließlich ein Bromid durch ein Fluor ausgetauscht wurde. Dies kann bei den geringen Ansatzgrößen daran liegen, dass möglicherweise ein Unterschuss *n*-BuLi der Reaktion zugegeben wurde. Abschließend wurde untersucht, ob durch weiteres Senken der Temperatur das Produktverhältnis weiter verschoben werden kann. Da THF einen Schmelzpunkt von  $-108\text{ }^{\circ}\text{C}$  hat und bei der Temperatur von  $-110\text{ }^{\circ}\text{C}$  fest ist, wurde für die Untersuchung die *Trapp*-Mischung verwendet.<sup>[156]</sup> Die *Trapp*-Mischung setzt sich aus THF:Et<sub>2</sub>O:*n*-Pentan in einem Verhältnis von 4:1:1 zusammen und erlaubt eine Reaktionsführung bei bis zu  $-120\text{ }^{\circ}\text{C}$ .<sup>[157]</sup> Zunächst sollte untersucht werden, welchen Einfluss die Temperatur von  $-110\text{ }^{\circ}\text{C}$  auf das Produktverhältnis hat. Aufgrund des veränderten Verhältnisses des Lösungsmittels und einer tieferen Temperatur konnte ebenfalls eine schlechtere Löslichkeit von NFSI (**224**) beobachtet werden. Die Reaktion verlief trotz der geringen Löslichkeit zugunsten des gewünschten Hexafluornaphthalins **208** allerdings in einer geringeren Gesamtausbeute (Eintrag 5).

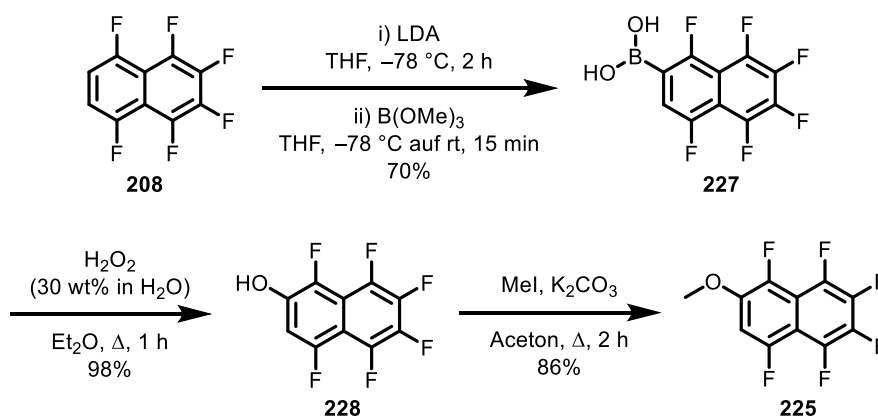
An dieser Stelle wurden weitere Untersuchungen eingestellt und die Reaktion bei  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  in THF unter Verwendung von NFSI (**224**) als Fluor<sup>+</sup>-Quelle, durchgeführt. Anschließend wurde untersucht, ob die Thiomethylgruppe auf die gleiche Weise eingeführt werden kann wie zuvor bei dem nicht-fluorierten Naphthalin **193** (Schema 67). Zunächst sollte *ortho* zur Methoxygruppe lithiiert werden und das entstandene Lithiumnaphthalid mit einem Elektrophil abgefangen werden. Anschließend sollte die Generierung des Triflats **207** durch Demethylierung mit Bortribromid erfolgen, welche ebenfalls selektiv an der Methoxygruppe stattfinden sollte. Der freie Alkohol sollte dann in der nächsten Stufe als Trifalt geschützt und für die geplante Kreuzkupplung eingesetzt werden.



Schema 67: Analoge Syntheseroute vom Methylether **225** zum Thioether **207**, wie beim nicht-fluorierten Naphthalin **193**.

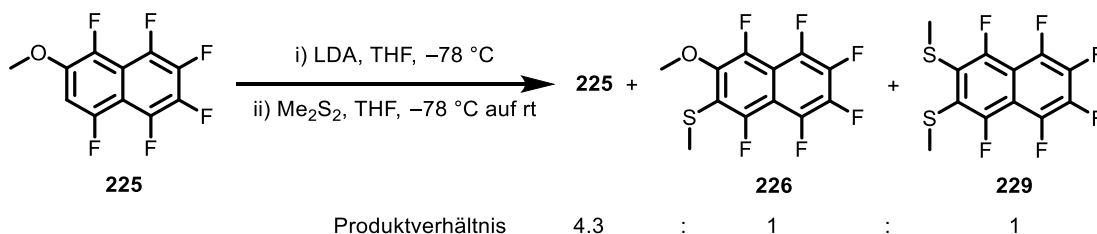
Die Synthese des Methylethers **225** begann zunächst mit der anfänglichen *ortho*-Lithiierung zur Methoxygruppe mit LDA und anschließender Borylierung mit Borsäuretrimethylester (Schema 68).<sup>[158]</sup> Bei elektronenarmen Aromaten, wie dem Hexafluornaphthalin **208**, sollte die Lithiierung

anstelle mit einer Alkylolithium-Verbindung mit LDA erfolgen. An elektronenarmen Aromaten überwiegt bei Alkylolithium-Verbindungen die Addition anstelle der Deprotonierung. Außerdem ist beschrieben, dass die gebildete Lithiumspezies stabil ist und nicht zum Arin kollabiert.<sup>[159,160]</sup> Die Boronsäure **227** wurde nach saurer Aufarbeitung in einer Ausbeute von 70% erhalten. Durch anschließende Oxidation mit Wasserstoffperoxid wurde die Boronsäure in einer Ausbeute von 98% in das Naphthol **228** überführt. Der Methylether **225** wurde nach Deprotonierung mit Kaliumcarbonat und Methylierung mit Methyljodid in guter Ausbeute von 86% dargestellt. Somit konnte der Methylether **225** über drei Stufen, ausgehend vom Hexafluornaphthalin **208** in einer Gesamtausbeute von 59% dargestellt werden.



Schema 68: Synthese des Naphthols **228** über die Boronsäure **227** ausgehend vom Hexafluornaphthalin **208**.

Anschließend erfolgte eine Lithiierung mit LDA in Nachbarschaft zum Methylether (Schema 69). Die hierbei gebildete Naphthyllithium-Verbindung wurde anschließend mit Dimethyldisulfid umgesetzt und führte zu einem Produktgemisch aus dem Startmaterial **225**, dem gemischtem Dialkylether **226** und dem doppelten Thioether **229** in einem Verhältnis von 4.3:1:1. Die Bildung des gewünschten einfach thiomethylierten Naphthylderivats **226** konnte auf diese Weise ausschließlich in einem Gemisch erreicht werden.

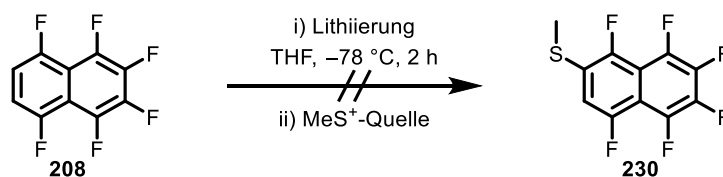


Schema 69: Lithiierung *ortho* zum Methylether und anschließende Umsetzung mit DMDS zu einem Produktgemisch aus **225**, **226** und **229**.

Bei der Reaktion kam es aufgrund der höheren Temperatur augenscheinlich zur Spaltung der Naphthyl-Sauerstoff-Bindung. *Maercker* beschrieb, dass bei 2-Methoxynaphthalin (**191**) unter Verwendung von elementarem Lithium sowie Organo-Lithium-Verbindungen die Naphthyl-Sauerstoff-Bindung gespalten wird. Es wird vermutet, dass die Spaltung schneller abläuft als die Metallierung.<sup>[161]</sup> Nach der anfänglichen Spaltung wurde das Naphthyl lithiiert und mit dem Elektrophil zum doppelten Thioether **229** umgesetzt. Unter Verwendung unterschiedlicher Lithiierungsreagenzien und Temperaturen wurde ebenfalls das gleiche Ergebnis erzielt. Folglich sollte die Thiomethylgruppe vorher eingeführt werden.

Da eine Funktionalisierung des Hexafluornaphthalins **208** erfolgreich durchgeführt werden konnte, wurde zunächst versucht, die Thiomethylgruppe an dieser Stelle einzuführen (Tabelle 11). Die Lithiierung erfolgte in allen Fällen über zwei Stunden bei tiefen Temperaturen und das Hexafluornaphthalin **208** wurde als Lösung in THF zu der LDA-Lösung gegeben.

Tabelle 11: Untersuchungen zur Thiomethylierung des Hexafluornaphthalins **208**.



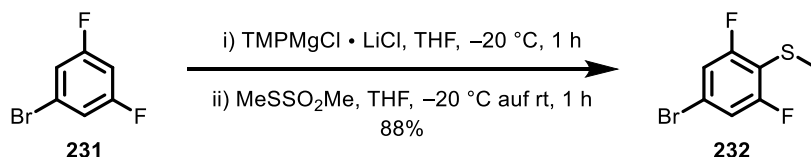
Eintrag	Lithiierungsreagenz	MeS <sup>+</sup> -Quelle	NMR-Ergebnis
1 <sup>a</sup>	LDA	Me <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	Mehrerer Thioether und Verlust von Fluor
2 <sup>a</sup>	LDA	MeSSO <sub>2</sub> Me	Mehrerer Thioether und Verlust von Fluor
3 <sup>a</sup>	LDA	[Me <sub>3</sub> S <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	Edukt reisoliert
4 <sup>b</sup>	TMPMgCl · LiCl	MeSSO <sub>2</sub> Me	Komplexes Produktgemisch

<sup>a</sup> –78 °C, 30 min Rühren; <sup>b</sup> –20 °C auf rt, 1 h Rühren.

Wurde DMDS als Elektrophil verwendet, konnte ein Produkt mit mehreren Thioether-Signalen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum indentifiziert werden (Eintrag 1). Weitere Analytik durch <sup>19</sup>F-NMR zeigte außerdem, dass bei der Reaktion anstelle von sechs Fluor-Signalen ausschließlich fünf, teils diffuse Signale, vorhanden sind. Der Verlust eines Fluoratoms und die Aufspaltungen deuten daraufhin, dass eine zusätzliche Thioetheraddition, vermutlich per S<sub>N</sub>Ar am elektronenarmen Ring des Naphthalins, stattgefunden hat. Somit scheint, dass das gebildete Thiolat nukleophil genug ist, um die Substitution durchzuführen. Wurde als Elektrophil die weniger nukleophile S-Methylthiomethansulfonsäure (MMTS) verwendet, wurde ein ähnliches Ergebnis wie zuvor erhalten (Eintrag 2). Alternativ wurde die Reaktion noch mit dem Thiomethyl-Salz durchgeführt

(Eintrag 3). Hierbei konnte bei der Reaktion ausschließlich das Startmaterial **208** isoliert und keine Thiomethylether-Addition beobachtet werden.

*Knochel et al.* zeigten, dass sich 1-Brom-3,5-difluorbenzol (**231**) nach anfänglicher Metallierung mit der *Knochel-Hauser*-Base (TMPMgCl · LiCl) unter milden Reaktionsbedingungen und unter Verwendung von MMTS in den Thioether (**232**) umsetzen lässt (Schema 70).<sup>[162]</sup>

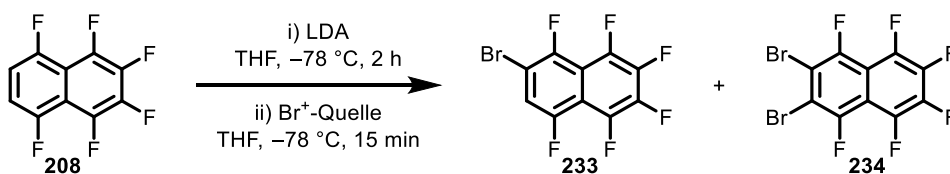


Schema 70: Beschriebene Darstellung des Thioethers **232**, von *Knochel et al.*, nach Metallierung mithilfe der *Knochel-Hauser*-Base (TMPMgCl · LiCl).<sup>[162]</sup>

Analog der Vorschrift von *Knochel et al.* wurde das Hexafluornaphthalin **208** mit der *Knochel-Hauser*-Base umgesetzt (Eintrag 4). Zur Überprüfung der Lithiierung wurde ein Aliquot der Reaktionslösung entnommen und mit Iod umgesetzt. Dieses Aliquot wurde per GC/MS analysiert um somit den Fortschritt der Metallierung zu beurteilen. Nach vollständiger Metallierung wurde MMTS zur Reaktionslösung gegeben. Allerdings konnte hierbei ausschließlich ein komplexes Produktgemisch erhalten werden, das nicht auf die Bildung einer definierten Verbindung hindeutet.

Aus den zuvor erhaltenen positiven Erkenntnissen, der erfolgreichen Halogenierung, wurde eine alternative Syntheseroute über das Naphthylbromid **233** und anschließender Kreuzkupplung in Betracht gezogen. Hierzu wurde zunächst das entsprechende Naphthylbromid **233** synthetisiert (Tabelle 12).

Tabelle 12: Studien zur Bromierung des Hexafluornaphthalins **208**.



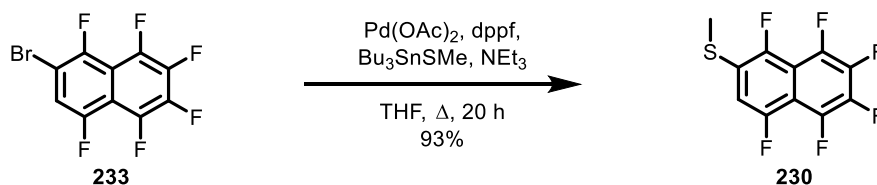
Eintrag	Brom <sup>+</sup> -Quelle	Ausbeute in %		
		233	234	208
1	Brom	86	10	3
2	Dibromethan	68	16	12
3	1,2-Dibromtetrachlorethan	29	24	44

Angegebene Ausbeuten sind isolierte Ausbeuten.

Analog der vorherigen Reaktionen wurde die Lithiierung mit LDA durchgeführt und anschließend unterschiedliche  $\text{Br}^+$ -Quellen als Elektrophil hinzugegeben. Zunächst wurde elementares Brom als Elektrophil verwendet, hierbei kam es zur erfolgreichen einfachen Bromierung des Naphthalins **208** in 86%. Außerdem konnte ebenfalls das perhalogenierte Naphthalin **234** isoliert werden (Eintrag 1). *Schlosser et al.* beschrieben, dass eine doppelte Lithiierung an Trifluorbenzol tatsächlich vorkommt. Allerdings auch, dass dieses gebildete Intermediat eine nicht langlebige Spezies ist. Ergänzend zeigten die Autoren, dass Phenyllithium, aufgrund von chelatisierenden Effekten und  $\pi$ -Koordination, azider ist als Benzol.<sup>[160]</sup> Die Zugabe des Broms erfolgte stets als Lösung in THF, da Brom bei einer Temperatur von  $-7\text{ }^{\circ}\text{C}$  fest ist.<sup>[163]</sup> Hierbei ist zu beachten, dass Brom mit THF sowohl einen Komplex als auch HBr bildet und somit der Umsatz nicht vollständig erscheint.<sup>[164]</sup> Aus diesem Grund wurden weitere  $\text{Br}^+$ -Quellen untersucht. Zunächst wurde Dibrommethan verwendet. Dabei konnte festgestellt werden, dass nach 30 min kein vollständiger Umsatz verzeichnet werden konnte. Nach Beenden der Reaktion wurde festgestellt, dass ebenfalls ein Überschuss des gewünschten Naphthalins **233** gebildet wurde. Allerdings wurde ebenfalls das doppelt bromierte Naphthalin **234** in einem größeren Verhältnis gebildet (Eintrag 2). Abschließend wurde 1,2-Dibromtetrachlorethan verwendet. Hierbei konnte festgestellt werden, dass dieses bei tiefen Temperaturen eine schlechte Löslichkeit aufweist. Aufgrund dieser schlechten Löslichkeit wurde vermutlich das doppelt bromierte Naphthalin bevorzugt gebildet und zusätzlich konnten größere Mengen des Startmaterials **208** reisoliert werden (Eintrag 3).

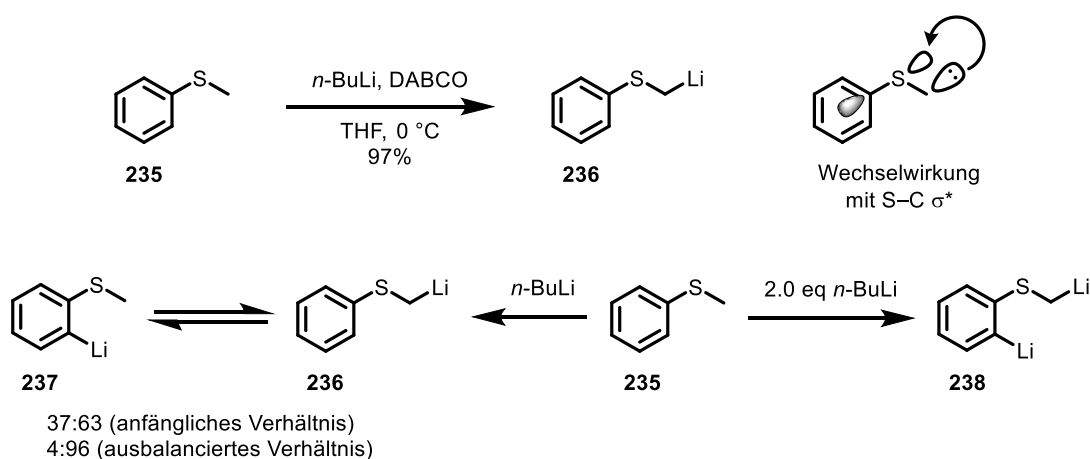
Die folgende Einführung der Thiomethylgruppe kann nach *Buchwald-Hartwig*-Bedingungen mit dem Thiol erfolgen. Da allerdings aus den zuvor erhaltenen Ergebnissen eine  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  nicht auszuschließen ist, wurde zunächst eine *Stille*-Kreuzkupplung untersucht.

Die anschließende Palladium-katalysierte *Stille*-Reaktion mit  $\text{Bu}_3\text{SnSMe}$  wurde zunächst mit  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  durchgeführt und lieferte den Thioether **230** bereits in 80%. Durch einen Wechsel der Palladium(0)-Quelle auf  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  konnte die Ausbeute weiter gesteigert und der Thioether **230** in 93% erhalten werden (Schema 71). Ein Kontrollexperiment, ob die Reaktion tatsächlich mit dem Zinn-Reagenz durchgeführt werden muss, erfolgte mit Ethanthiol. Die Verwendung des freien Thiols führte zu einem Produktgemisch aus einfacher und mehrfacher Addition von Ethanthiol.



Schema 71: Palladium-katalysierte *Stille*-Reaktion zur Thiomethyl-Einführung.

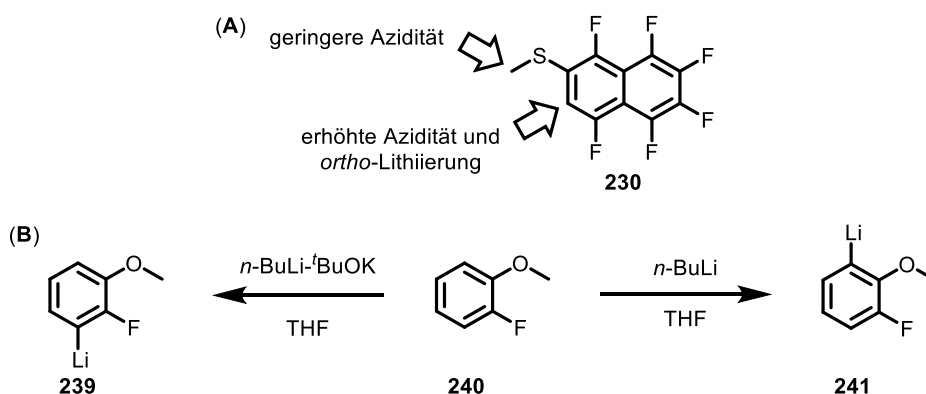
Die abschließende Bromierung des Thioethers **230** sollte ebenfalls nach anfänglicher Lithiierung erfolgen. Neben der gewünschten Lithiierung am Naphthalin kann ebenfalls an der Methylgruppe  $\alpha$  zum Sulfid-Schwefel lithiiert werden (Schema 72). Um diese Lithiierung an Thioanisol (**235**) durchzuführen, ist neben *n*-BuLi sowohl DABCO (1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan) erforderlich.<sup>[165]</sup> Dieser Effekt der Lithiierung basiert hauptsächlich auf der erhöhten Azidität durch den Schwefel-Substituenten. Dabei wird von einer Polarisierung des Schwefels ausgegangen, welcher anschließend durch Hyperkonjugation des Schwefel-Kohlenstoff- $\sigma^*$ -Orbitals stabilisiert wird.<sup>[166]</sup> Zusätzlich gelten Sulfide als schwach *ortho*-dirigierende Gruppen sodass die Lithiierung meist eine Mischung des  $\alpha$ - und *ortho*-Lithiierungsprodukts **237** bzw. **236** liefert. Die *ortho*-lithiierte Verbindung **237** bildet sich anfänglich zu einem knappen Drittel und isomerisiert langsam vollständig zur  $\alpha$ -lithiierten Verbindung **236**.<sup>[167]</sup>



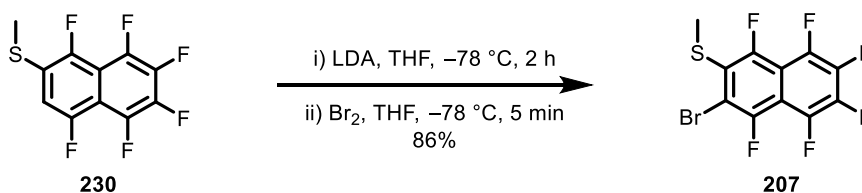
Schema 72: Konkurrenz von  $\alpha$ - und *ortho*-Lithiierung am Thioanisol (**235**).<sup>[166,167]</sup>

An dem zu untersuchenden Hexafluornaphthalin **230** sind neben dem Thioether auch Fluoride vorhanden (Schema 73; **A**). Im Gegensatz zu Sulfiden gelten Halogene als moderat *ortho*-dirigierende Gruppen. Außerdem ist unter den Halogenen die Azidität *ortho* zum Fluor höher als die der höheren Homologen wie Chlor und Brom.<sup>[168]</sup> Aus diesen Gründen sollte die Position am Naphthalin bevorzugt lithiiert werden. Falls die Lithiierung nicht an der gewünschten Position erfolgt, kann unter Verwendung von Superbasen selektiv die azideste Position adressiert werden, da diese die dirigierenden Effekte ignorieren (**B**).<sup>[169]</sup>



Schema 73: Regioselektive Adressierung per Azidität und *ortho*-Dirigierung der Lithiierung.<sup>[169]</sup>

Die Lithiierung des thiomethylierten Hexafluornaphthalins **230** wurde analog den Bedingungen der ersten Brom-Einführung durchgeführt (Schema 74). Hierzu wurde das Naphthalin **230** zu der LDA-Lösung zugetropft und zwei Stunden gerührt, um eine vollständige Lithiierung zu gewährleisten. Anschließend wurde tropfenweise eine Lösung aus Brom in THF zugegeben. Auf diesem Weg konnte das bromierte Naphthalin **207** in einer Ausbeute von 86% erhalten werden. Der Umsatz der Reaktion war allerdings nicht vollständig und das Startmaterial **230** konnte ebenfalls in einer Ausbeute von 10% reisoliert werden.

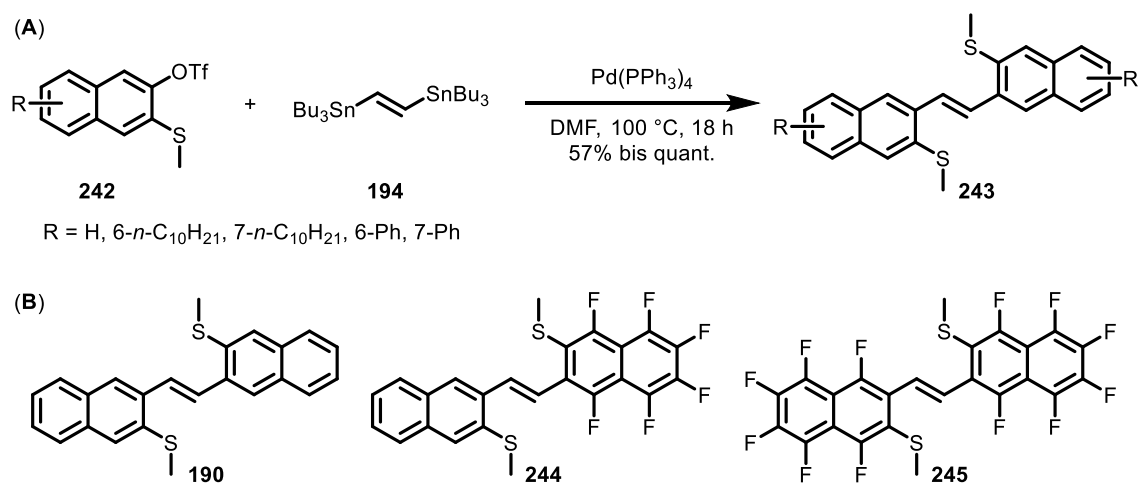
Schema 74: Lithiierung des Naphthalins **230** mit LDA und Abfangen mit elementarem Brom.

Aufgrund des vorliegenden Substitutionsmusters scheint die Problematik der Regioselektivität der Lithiierung am Hexafluornaphthalin **230** kein Problem darzustellen. Somit gelang die Synthese des Hexafluornaphthalins **207** in acht linearen Stufen, ausgehend von Brompentafluorbenzol (**212**) in einer Gesamtausbeute von 18%.

### 3 – Verknüpfung der Naphthalinderivate

Die Verknüpfung der Naphthalin-Derivate sollte anschließend mittels doppelter *Stille*-Kreuzkupplung unter Palladium-Katalyse nach *Takimiya et al.* durchgeführt werden. Die Autoren konnten zeigen, dass die beschriebene Kupplung unter Verwendung von Aryl- oder Alkyl-funktionalisierten Naphthalinen **242** und dem Distannan **194** in guten bis exzellenten Ausbeuten zu dem entsprechenden Homokupplungsprodukten führt (Schema 75; **A**).<sup>[137]</sup> Zunächst sollte ebenfalls die Homokupplung des Hexafluornaphthalins **207**, nach *Takimiya et al.*, durchgeführt

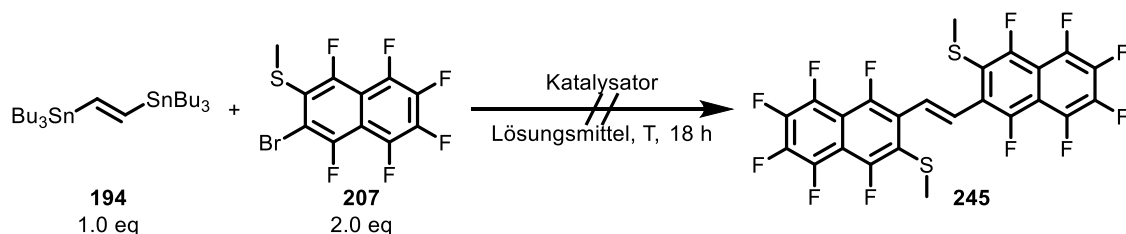
werden, da bei einer gemischten Kreuzkupplung aus nicht-fluoriertem Naphthalin **193** und dem Hexafluornaphthalin **207** drei unterschiedliche Kupplungsprodukte **190**, **244** und **245** entstehen können (B).



Schema 75: Doppelte *Stille*-Kreuzkupplung nach Takimiya *et al.* (A).<sup>[137]</sup> Mögliche Kupplungsprodukte **190**, **244** und **245** einer gemischten Kreuzkupplung der Naphthalin-Derivate **193** und **207** (B).

Die Kreuzkupplung des Distannans **194** mit dem Hexafluornaphthalin **207** wurde mittels unterschiedlicher Reaktionsbedingungen untersucht. Dabei wurde jeweils 1.0 eq des Distannans **194** mit 2.0 eq des Naphthalins **207** verwendet (Tabelle 13).

Tabelle 13: Studien zur doppelten *Stille*-Kreuzkupplung des Hexafluornaphthalins **207**.

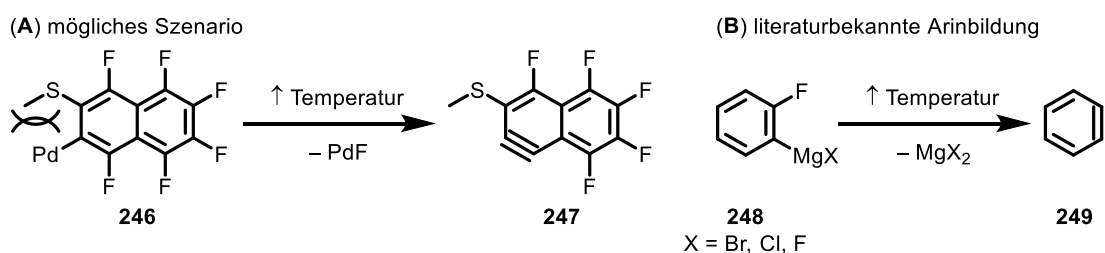


Eintrag	Katalysator	Lösungsmittel	Temperatur	Ergebnis
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	DMF	100 °C	komplexes Produktgemisch
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> , dppf	THF	60 °C	komplexes Produktgemisch
3	PdCl <sub>2</sub> , P <sup>t</sup> Bu <sub>3</sub> , CuI, CsF	DMF	45 °C	komplexes Produktgemisch
4 <sup>a</sup>	CuTC	NMP	0 °C auf rt	Protodehalogenierung und komplexes Produktgemisch

<sup>a</sup> 1.5 eq des Katalysators und eine Reaktionszeit von 1 h

Entsprechend den Reaktionsbedingungen von Takimiya *et al.* konnte das gewünschte Kupplungsprodukt **245** nicht erhalten werden (Tabelle 13, Eintrag 1). Neben der Bildung eines

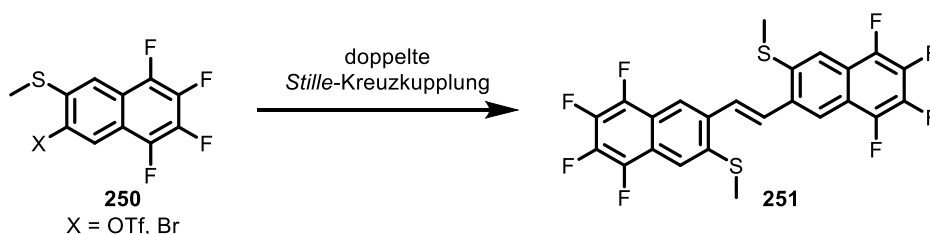
komplexen Produktgemisches konnte per GC/MS ebenfalls kein vollständiger Umsatz des Startmaterials **207** beobachtet werden. Dies kann auf eine Desaktivierung des Katalysators hindeuten, welche bei vergleichbaren Naphthalinen von *Takimiya et al.* allerdings nicht beschrieben wurde. Unter Verwendung unterschiedlicher Katalysator-Systeme (Einträge 2 und 3) konnte die Kupplung ebenfalls nicht erfolgreich durchgeführt werden. Hierbei wurde ebenfalls ausschließlich ein komplexes Produktgemisch beobachtet. Anstelle der geplanten Kreuzkupplung kann nach oxidativer Addition des Katalysators am Naphthalin, aufgrund des erhöhten sterischen Anspruchs durch die Thiomethylgruppe, eine Eliminierung zum Arin stattgefunden haben (Schema 76; **A**; vgl. literaturbekannte Arinbildung; **B**).



Schema 76: Vermutete Arinbildung nach Palladium-Fluorid-Eliminierung (**A**). Literaturbekannte Aringenerierung nach Magnesium-Fluorid-Eliminierung (**B**).<sup>[170]</sup>

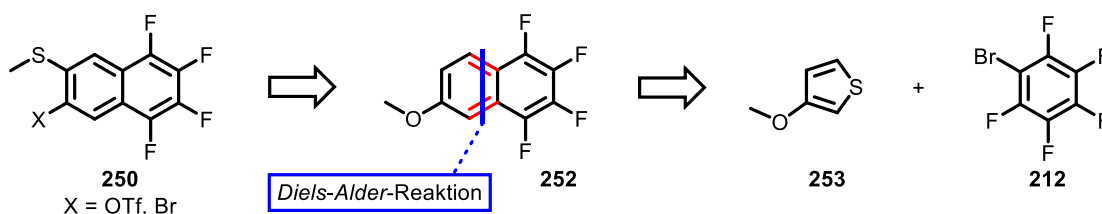
Nach entsprechender Arinbildung kann anschließend die Ausbildung unterschiedlicher Dimere, Trimere bzw. Polymere erfolgen. Auch eine Palladium-freie Kreuzkupplung nach *Liebeskind et al.* unter ausschließlicher Kupfer-Katalyse mit Kupfer(I)-thiophen-2-carbonsäure (CuTC, Eintrag 4) führte zur teilweisen Protodehalogenierung und nicht zum Kreuzkupplungsprodukt **245**.<sup>[171]</sup>

Bei der metall-katalysierten Kreuzkupplung scheint das benachtbarte Fluoratom eine entscheidene Rolle zu spielen. Um dieser Vermutung nachzugehen, sollte die Kupplung zunächst mit dem Tetrafluornaphthalin **250** untersucht werden (Schema 77).



Schema 77: Zu untersuchende doppelte *Stille*-Kreuzkupplung des Tetrafluornaphthalins **250**.

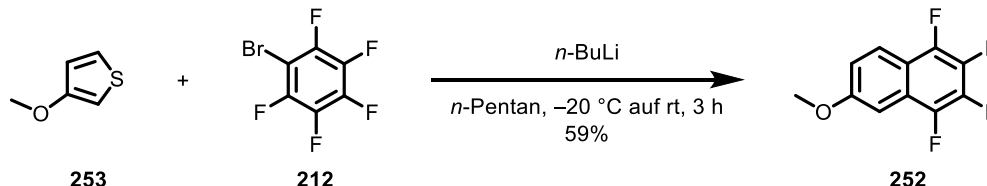
Die Synthese des Tetrafluornaphthalins **250** sieht ebenfalls eine anfängliche *Diels-Alder*-Reaktion aus 3-Methoxythiophen (**253**) und Brompentafluorbenzol (**212**) vor (Schema 78). Das gebildete Addukt **252** wird dann analog des nicht-fluorierten Naphthalins **193**, nach Lithiierung und Abfangen mit einem Elektrophil, zum Thioether **250** umgesetzt.



Schema 78: Retrosynthetischer Ansatz zur Darstellung des Tetrafluornaphthalin **250**.

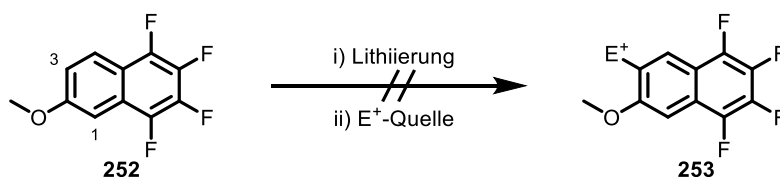
#### 4 – Synthese des Tetrafluornaphthalins 250

Die Synthese des Methoxy-Tetrafluornaphthalins **252** ist bereits literaturbekannt und verläuft nach anfänglicher Lithiierung und anschließender *in situ* Arinbildung zum gewünschten *Diels-Alder*-Produkt (Schema 79). Entsprechend den Reaktionsbedingungen von *Oestreich et al.* konnte die Cycloaddition von 3-Methoxythiophen (**253**) und dem Brombenzol **212** in guten Ausbeuten von 59% reproduziert werden.<sup>[146]</sup>



Schema 79: Literaturbekannte Synthese des Methoxynaphthalins **252** nach *Oestreich et al.*<sup>[146]</sup>

Bei der anschließenden Lithiierung ist neben der Reaktivität ebenfalls die Regioselektivität zu beherrschen, da diese sowohl an C-1 als auch an C-3 erfolgen kann. Entsprechend den Vorarbeiten am nicht-fluorierten Naphthalin **193** wird vermutet, dass hierbei ebenfalls eine bevorzugte Funktionalisierung an C-3 erfolgt (Tabelle 14).

Tabelle 14: Untersuchungen zur Funktionalisierung des 2-Methoxynaphthalins **252**.

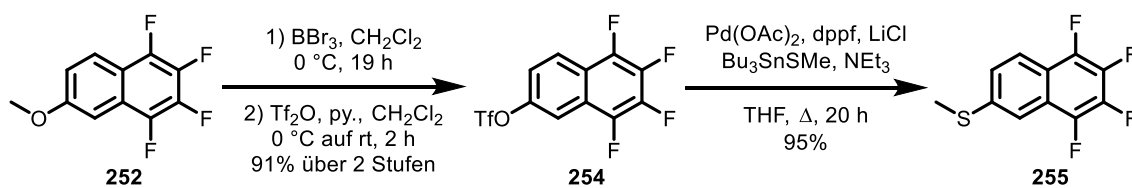
Eintrag	Lithiierung	Bedingungen	E <sup>+</sup> -Quelle	Ergebnis
1 <sup>a</sup>	<i>n</i> -BuLi	−78 °C auf rt	Me <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	Fluorsubstitution durch SMe und <i>n</i> -Butyl
2 <sup>a</sup>	<i>n</i> -BuLi	−78 °C auf rt	MeSSO <sub>2</sub> Me	Fluorsubstitution durch <i>n</i> -Butyl
3 <sup>a</sup>	<i>n</i> -BuLi	−78 °C auf rt	Brom	komplexes Produktgemisch
4	TMPMgCl · LiCl	−25 °C	Brom	komplexes Produktgemisch
5 <sup>b</sup>	<i>n</i> -BuLi, TMEDA	−78 °C auf −20 °C	MeSSO <sub>2</sub> Me	Fluorsubstitution durch <i>n</i> -Butyl

<sup>a</sup> Zugabe der E<sup>+</sup>-Quelle bei −78 °C; <sup>b</sup> Verwendung des MOM-Ethers anstelle des Methoxyethers.

Zunächst wurde die Lithiierung analog den Reaktionsbedingungen des nicht-fluorierten Naphthalins **193**, bei anfänglichen −78 °C und Erwärmen auf rt mit DMDS, durchgeführt (Tabelle 14, Eintrag 1). Hierbei konnte beobachtet werden, dass ein Produktgemisch aus Substitution eines Fluoratoms durch Thiomethyl und *n*-Butyl oder einer möglichen *ortho*-Funktionalisierung des Tetrafluornaphthalins **252** erfolgte. Wurde die Reaktion stattdessen mit MMTS durchgeführt, konnte ausschließlich eine Fluorsubstitution durch *n*-Butyl beobachtet werden (Eintrag 2). Bei der Verwendung von Brom konnte ausschließlich die Bildung eines komplexen Produktgemisches beobachtet werden (Eintrag 3 und 4). Dies liegt möglicherweise an einer unvollständigen Lithiierung des Naphthylderivats, welches durch Zugabe von Brom abreagiert. Dieses Naphthylbromid kann anschließend mit dem restlichen *n*-BuLi einen Brom-Lithium-Austausch eingehen und Polymere ausbilden. Um eine mögliche *ortho*-Lithiierung zu forcieren, wurde anstelle des Methoxyethers der MOM-Ether mit *n*-BuLi und TMEDA umgesetzt, allerdings konnte bei dieser Reaktion ebenfalls ausschließlich eine Substitution von Fluor durch *n*-Butyl beobachtet werden (Eintrag 5).

Anschließend wurde untersucht, ob eine Funktionalisierung des Thioethers erfolgreich zum gewünschten Tetrafluornaphthalin **250** führt. Hierzu wurde entsprechend einer Vorschrift von *Oestreich et al.* zunächst die Demethylierung des Methyl ethers mit Bortribromid durchgeführt (Schema 80). Nach wässriger Aufarbeitung wurde Naphthol durch anschließende Triflierung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in eine gute Abgangsgruppe überführt und das Triflat **254** konnte in sehr guter Ausbeute von 91% über zwei Stufen dargestellt werden. Die anschließende

Thiomethylierung wurde analog der Hexafluornaphthalin-Synthese unter Palladium-Katalyse durchgeführt. Somit konnte der Thiomethylether **255** in einer Gesamtausbeute von 87% über drei Stufen erhalten werden.

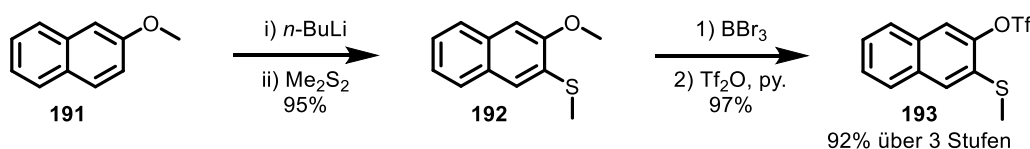


Schema 80: Umfunktionalisierung des Methoxyethers **252** und abschließende Palladium-katalysierte Thiomethyl-Einführung zum Thiomethylether **255**.<sup>[146]</sup>

Weitere Untersuchungen bezüglich der selektiven Lithiierung konnten aufgrund der zeitlichen Limitierung der Arbeit nicht durchgeführt werden.

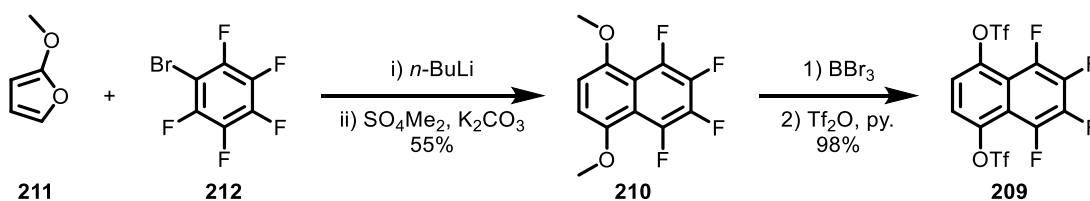
## C-V Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit gelang die erfolgreiche Synthese der funktionalisierten Naphthalinbausteine **193** und **207**. Die dreistufige Synthese des nicht-fluorierten Naphthalins **193** konnte entsprechend einer literaturbekannten Sequenz nach *Takimiya et al.* in einer Gesamtausbeute von 92% durchgeführt werden (Schema 81).<sup>[137]</sup> Zunächst erfolgte eine *ortho*-dirigierte Lithiierung des 2-Methoxynaphthalins (**191**) und anschließende Umsetzung zum Thiomethylether **192**. Die Methoxygruppe wurde anschließend in einer zweistufigen Sequenz zunächst mit Bortribromid demethyliert und abschließend mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid trifliert, wodurch das nicht-fluorierte Naphthalin **193** erhalten wurde.



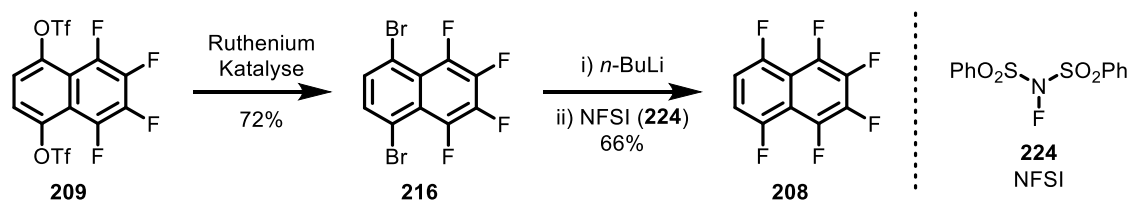
Schema 81: Dreistufige Synthesesequenz nach *Takimiya et al.* zum nicht-fluorierten Naphthalin **193**.<sup>[137]</sup>

Zudem gelang die Synthese des Hexafluornaphthalins **207** über acht Stufen mit einer Gesamtausbeute von 18%. Die Synthese begann mit einer literaturbekannten *Diels-Alder*-Reaktion von 2-Methoxyfuran (**211**) und dem Brombenzol **212** zum Dimethoxynaphthalin **210** (Schema 82).<sup>[142]</sup> Die literaturbeschriebene Ausbeute von 18% konnte durch Optimierungen im Laufe der Arbeit auf 55% gesteigert werden. Die Methoxygruppen wurden anschließend in einer zweistufigen Sequenz zunächst mit Bortribromid demethyliert und abschließend mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid zum Ditriflat **209** trifliert.

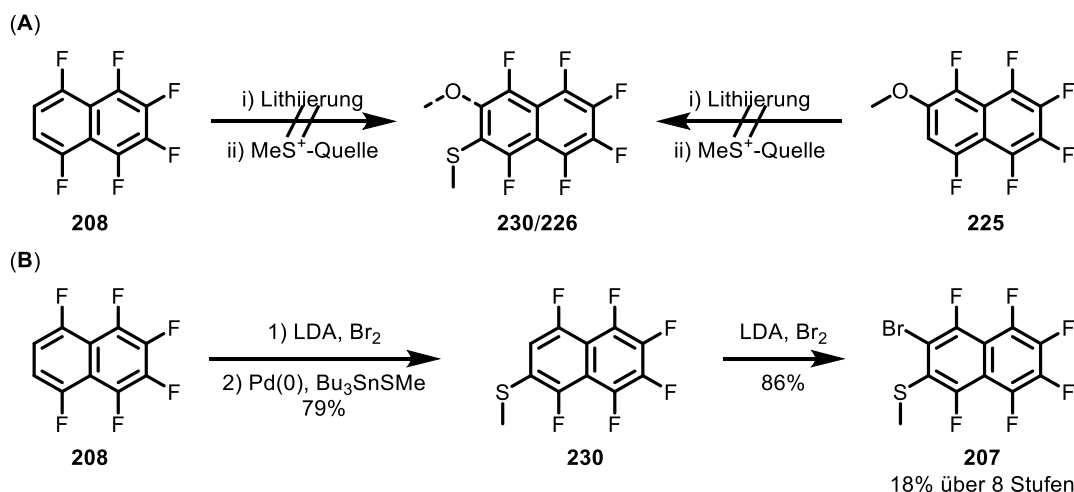


Schema 82: Synthese des Dimethoxynaphthalins **210** und anschließende Umsetzung zum Ditriflat **209**.

Zunächst wurde eine Palladium-katalysierte nukleophile Fluorierung von Aryltriflaten nach *Buchwald et al.* untersucht, die allerdings nicht erfolgreich angewendet werden konnte.<sup>[141]</sup> Ebenfalls konnte eine Deoxyfluorierung nach *Ritter et al.* mit PhenoFluor™ (**217**) am Naphthol **215** nicht erfolgreich angewendet werden.<sup>[150]</sup> Somit wurde eine alternative Route mittels Halogen-Metall-Austausch untersucht (Schema 83). Hierzu wurde das Ditriflat **209** unter Ruthenium-Katalyse zunächst in das Dibromid **216** (72%) überführt, welches anschließend mit NFSI (**224**) erfolgreich zum Hexafluornaphthalin **208** (66%) umgesetzt werden konnte.

Schema 83: Synthese des Hexafluornaphthalins **208** mit NFSI (**224**).

Eine direkte Thiomethylierung am Hexafluornaphthalin **208** bzw. Methoxynaphthalin **225** konnte nach anfänglicher Lithiierung nicht durchgeführt werden. Stattdessen kam es in beiden Fällen zu Substitutionen der Fluoride bzw. zur mehrfachen Addition des Thiomethyls. Da der Naphthylring sehr anfällig gegenüber  $S_NAr$  zu sein scheint, wurde Hexafluornaphthalin **208** zunächst bromiert und dieses Bromid in einer Thiomethyl-*Stille*-Reaktion in den gewünschten Thioether **230** (79%) überführt. Nach einer erfolgreichen zweiten Bromierung konnte das gewünschte Hexafluornaphthalin **207** (86%) erhalten werden.

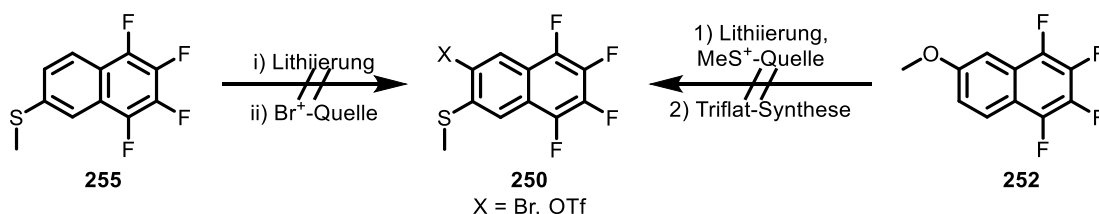
Schema 84: Synthese des Hexafluornaphthalins **207** nach erfolgreicher Thiomethyl-*Stille*-Reaktion.

Eine weitere *Stille*-Reaktion zur Verknüpfung der Naphthaline mit Hilfe eines Distannans konnte nicht durchgeführt werden. Die alternative Kupplung unter milderen Bedingungen nach *Liebeskind et al.* führte ebenfalls nicht zum gewünschten Kupplungsprodukt. Eine mögliche Nebenreaktion kann die Bildung eines reaktiven Arins, nach anfänglicher Fluor-Eliminierung, sein und anschließend zur Polymerisation des Naphthalins führen. Aus diesem Grund sollte untersucht werden, ob die geplante Kreuzkupplung mit dem Tetrafluornaphthalin **248** erfolgreich durchgeführt werden kann.

Erste Untersuchungen an den Tetrafluornaphthalinen **250** und **254** zeigten, dass eine Lithiierung nicht trivial ist. Die Einführung der Thiomethylgruppe führte stets zu Gemischen aus einfach und mehrfach thiomethylierten Naphthalinen, die nicht voneinander getrennt werden konnten

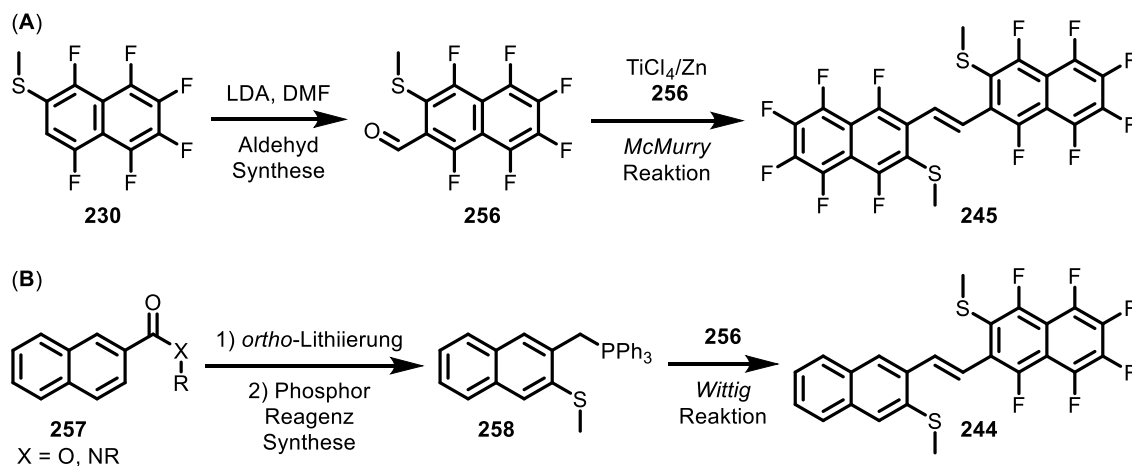


(Schema 85). Weitere Untersuchungen zur vollständigen Synthese des Tetrafluornaphthalins **250** konnten aufgrund der zeitlichen Limitierung der Arbeit nicht durchgeführt werden. Somit gilt es im Folgenden, die Durchführung der regioselektiven Lithiierung des Methoxynaphthalins **252** und des erfolgreichen Einführens der Thiomethylgruppe weiter zu untersuchen.



Schema 85: Untersuchungen zur Synthese des Tetrafluornaphthalins **250**.

Alternativ kann die Synthese der fluorierten DNTTs **204** und **205** über einen alternativen Syntheseweg untersucht werden. Bezüglich der Synthese des perfluorierten-DNTT-Vorläufers **245** müsste zunächst der Aldehyd **256** aus dem bereits synthetisierten Thiomethylether **230** hergestellt werden (Schema 86; A). Dieser Aldehyd **256** sollte dann anschließend mittels *McMurry*-Reaktion zum DNTT-Vorläufer **245** dimerisiert werden. Die Dimerisierung per *McMurry*-Reaktion ist eine in der Literatur gängige Methode zur Synthese unterschiedlicher DNTT-Derivate.<sup>[137]</sup>



Schema 86: Mögliche alternative Syntheseroute zu den offenkettigen DNTT-Vorläufern **245** und **244**.

Die Synthese des partiell-fluorierten DNTT-Vorläufers **244** würde ebenfalls ein alternatives nicht-fluoriertes Naphthalin **258** erfordern, welches aus dem Ester bzw. Amid **257** in wenigen Stufen synthetisiert werden könnte (B). Nach anschließender Umsetzung zum Phosphor-Reagenz **258** kann dieses in einer *Wittig*-Reaktion mit dem Aldehyd **256** zum partiell-fluorierten DNTT-Vorläufer **244** umgesetzt werden. Die Freisetzung der DNTT-Derivate **205** und **204** sollte in beiden Fällen ebenfalls über einen Iod induzierten Ringschluss verlaufen.

# Experimentalteil

## Allgemeines

Verwendete Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer von höher siedenden Verunreinigungen abdestilliert. Alle kommerziell erhältlichen Reagenzien wurden, wenn nicht anders vermerkt, ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Wasser- und luftempfindliche Reaktionen und Reaktionen bei sehr tiefen Temperaturen wurden in ausgeheizten Apparaturen unter Argonatmosphäre durchgeführt. Die verwendeten Spritzen und Kanülen wurden vor dem Gebrauch mit Argon gespült. Zum Ausheizen der Apparaturen und zum Trocknen von Substanzen wurde eine Wechselhahnanlage mit einer Drehschiebervakuumpumpe (*Vacuubrand* RZ 6, Enddruck  $2 \times 10^{-3}$  mbar) verwendet.

## Reagenzien und Lösungsmittel

**Diisopropylamin** und **Triethylamin** wurde über Calciumhydrid getrocknet, unter Argon destilliert und über Molsieb 4 Å gelagert.

**Pyridin** 99.5%; *Extra Dry*, gelagert über Molsieb 4 Å wurde von *Acros Organics* ohne weitere Aufreinigung verwendet.

**Wasser** wurde durch einen Ionenaustauscher gereinigt.

Lösungsmittel für wasser- oder luftempfindliche Reaktionen wurden folgendermaßen aufgereinigt:

**Dichlormethan** wurde unter Rückfluss mit Calciumhydrid erhitzt, anschließend unter Argon destilliert und gelagert.

**N,N-Dimethylformamid** 99.8%; *Extra Dry*, gelagert über Molsieb 4 Å wurde von *Acros Organics* ohne weitere Aufreinigung verwendet.

**Diethylether** wurde mit Kaliumhydroxid vorgetrocknet, unter Rückfluss über Solvona®-Kugeln der Firma *Dr. Bilger Umweltconsulting* erhitzt, anschließend unter Argon destilliert und gelagert.

**Methanol** wurde unter Rückfluss mit Magnesiumspänen erhitzt, anschließend unter Argon destilliert und gelagert.

**Tetrahydrofuran** wurde mit Kaliumhydroxid vorgetrocknet, unter Rückfluss mit Natrium/Benzophenon erhitzt, anschließend unter Argon destilliert und gelagert.

**Toluol** wurde unter Rückfluss mit Natrium erhitzt, anschließend unter Argon destilliert und gelagert.

### Chromatographie

**Dünnschichtchromatographie:** Es wurden mit Kieselgel 60 F254 beschichtete Glas-DC-Fertigplatten der Firma *Merck* verwendet. Die Detektion wurde durch Fluoreszenzauslöschung mit einer UV-Lampe ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ) und durch Eintauchen in eine der folgenden Anfärbe-Lösungen und anschließendes Erhitzen unter Verwendung eines Heißluftföns erreicht.

*Kaliumpermanganat Tauchlösung:* 3.0 g Kaliumpermanganat, 20.0 g Natriumcarbonat, 240 mL Wasser und 1 Plättchen Natriumhydroxid.

**Flashchromatographie:** Für die säulenchromatographische Aufreinigung wurde Kieselgel 60 (Partikelgröße 40-60  $\mu\text{m}$ ) der Firma *Macherey-Nagel* verwendet. Die Säule wurde jeweils mit Watte und gereinigtem Seesand bestückt. Das Kieselgel wurde im entsprechenden Lösungsmittel aufgeschlämmt, in die Säule gegeben und das Lösungsmittel anschließend unter Druck bis zur Grenze des Kieselgels ablaufen gelassen. Daraufhin wurde das im Laufmittel gelöste Rohprodukt auf die Säule aufgetragen, das Lösungsmittel erneut abgelassen und eine Schicht von gereinigtem Seesand zur Trennung vom Laufmittelreservoir aufgetragen. War das Rohprodukt nicht im Laufmittel löslich, wurde es in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst und anschließend mit Kieselgel versetzt. Nach entfernen des Lösungsmittels wurde das am Kieselgel gebundene Produkt aufgetragen. Das verwendete Laufmittel ist jeweils in der Versuchsbeschreibung angegeben und der angelegte Druck wurde mit Hilfe eines Halbgebläses erzeugt.

**Gaschromatographie:** Die Gaschromatogramme wurden an einem Shimadzu GC-2010 Plus mit AOC-20i Autosampler aufgenommen. Entsprechende GC-Ausbeuten wurden an einer Supelco SPB-1 Säule (30 m, 0.32 mm i.d., 0.25  $\mu\text{m}$  Film) mit Mesitylen als internen Standard unter den üblichen Standardbedingungen der GC aufgenommen (Supelco SPB-1 Säule; 10 min 50 °C isothermal 40 K  $\text{min}^{-1}$  bis 270 °C; 50  $\text{cm s}^{-1}$  Gasstrom).

## Physikalische Daten

**Molekulare Massen, Dichten:** Die angegebenen molekularen Massen  $M$  sind in  $\text{g mol}^{-1}$  in eckigen Klammern angegeben. Bei der Angabe von Flüssigkeiten ist zusätzlich die Dichte  $\rho$  in  $\text{g cm}^{-3}$  angegeben. Die Konzentration von Lösungen ist in  $M$  angegeben und entspricht  $\text{mol L}^{-1}$ .

**Kernresonanzspektroskopie:** Die NMR-Spektren wurden an AV-II 300 MHz, AV-III HD300 MHz, AV-III 500 MHz, AV-III HD 500 MHz und AV-II 600 MHz Spektrometern der Firma *Bruker* bei 300 K aufgenommen. Messungen an den Geräten AV-III 500 MHz, AV-III HD 500 MHz und AV-II 600 MHz erfolgten durch A. Rentzos, G. Häde, C. Mischke, Dr. R. Wagner und Dr. X. Xie, der NMR-Abteilung des Fachbereichs Chemie der *Philipps-Universität Marburg*. Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  sind in *parts per million* (ppm) angegeben und beziehen sich auf die Mitte des Kopplungsmusters. Alle Kopplungskonstanten sind in Hertz (Hz) angegeben und beziehen sich, wenn nicht anders vermerkt, auf H-H-Kopplungen. Als interner Standard diente das Restprotonensignal des verwendeten Lösungsmittel ( $\text{CDCl}_3$ :  $^1\text{H } \delta = 7.26 \text{ ppm}$ ,  $^{13}\text{C } \delta = 77.16 \text{ ppm}$ ;  $\text{C}_6\text{D}_6$ :  $^1\text{H } \delta = 7.16 \text{ ppm}$ ,  $^{13}\text{C } \delta = 128.06 \text{ ppm}$ ;  $\text{DMSO-}d_6$ :  $^1\text{H } \delta = 2.50 \text{ ppm}$ ,  $^{13}\text{C } \delta = 39.52 \text{ ppm}$ ;  $\text{CD}_3\text{CN}$ :  $^1\text{H } \delta = 1.94 \text{ ppm}$ ,  $^{13}\text{C } \delta = 118.26 \text{ ppm}$ ). Bei der Angabe der Multiplizitäten wurde stets die tatsächliche Erscheinung des Signals und nicht die theoretisch zu erwartende Multiplizität angegeben.

Multiplizitäten: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, p = Quintett. Wurde keine eindeutige Multiplizität identifiziert ist die chemische Verschiebung des Signals als Bereich (m = Multiplett) angegeben.

**Infrarotspektroskopie:** Die IR-Spektren wurden in Reinsubstanz an einem FT-IR-Spektrometer Alpha der Firma *Bruker* gemessen. Alle Wellenzahlen  $\tilde{\nu}$  sind in  $\text{cm}^{-1}$  angegeben, Intensitäten sind als s (stark), m (mittel) und w (schwach) angegeben.

**Massenspektrometrie:** Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte an einem MAT95S der Firma *Finnigan* (EI) und *Finnigan* LTQ-FT der Firma *Thermo Fischer Scientific* (ESI, APCI) durch die massenspektrometrische Abteilung des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg. Die Ionenmassen  $m/z$  sind in u angegeben. Die Ionisierungsenergie zur Aufnahme der EI-Spektren betrug 70 eV.

**Schmelzpunkte:** Alle Schmelzpunkte wurden an einem MP70 der Firma *Mettler-Toledo* mit einseitig offenen Kapillaren gemessen.

**Sprache:** Der folgende Teil dieser Arbeit ist, um eine spätere Veröffentlichung der Ergebnisse in gängigen englischsprachigen Fachzeitschriften zu erleichtern in englischer Sprache verfasst.

## A-V Synthesevorschriften zur Darstellung von 1,2,4-Oxadiazolen

### GP1 – General procedure for the synthesis of silyl nitronates

To a solution of TBSCl (1.05 eq), nitro compound (1.00 eq) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  triethylamine (1.05 eq) was added in one portion at rt and the reaction mixture was stirred for 4 h. The reaction mixture was filtered twice over kieselguhr using *n*-pentane as eluent. Corresponding silyl nitronate could be obtained after solvent removal under reduced pressure (unless otherwise noticed).

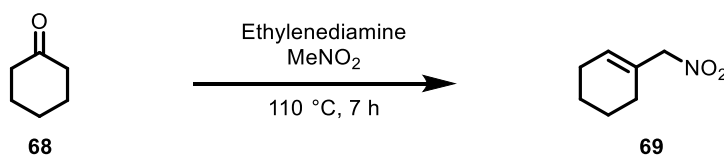
All silyl nitronates were stored in a freezer for better preservation.

### GP2 – General procedure for the synthesis of nitro benzylic compounds from benzyl bromides

Silver nitrite (1.55 eq) or sodium nitrite (1.55 eq) was added to  $\text{Et}_2\text{O}$  in an aluminium foil covered flask. To the suspension benzyl bromide (1.00 eq) diluted in  $\text{Et}_2\text{O}$  was added dropwise at 0 °C. The resulting suspension was stirred at this temperature for 1 h and afterwards heated to 40 °C (oilbath) for 4 h. Upon completion, the suspension was cooled to rt and filtered over kieselguhr using EtOAc as eluent. Solvent evaporation under reduced pressure and column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc) afforded the nitro compound.

### GP3 – General procedure for the synthesis of 1,2,4-oxadiazole from silyl nitronates and nitriles

To a solution of nitrile (3.00 eq) and AgOTf (5.0 mol%) in PhCl silyl nitronate (1.00 eq) was added in one portion. The solution was stirred for 1 h (monitored by TLC) at 100 °C. After cooling to rt, solvent evaporation under reduced pressure and column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc) afforded the 1,2,4-oxadiazole product.

1-(Nitromethyl)-cyclohex-1-ene (**69**)<sup>[59]</sup>


cyclohexanone <b>68</b> [M 98.14; $\rho$ 0.95]	1.00 eq	102 mmol	10.0 g
ethylenediamine [M 60.10; $\rho$ 0.90]	0.05 eq	5.10 mmol	0.34 mL
nitromethane [M 61.04; $\rho$ 1.14]			70.0 mL

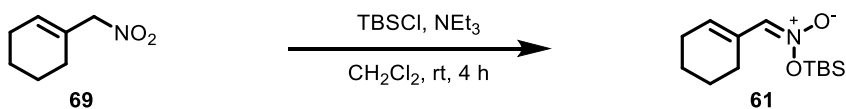
Cyclohexanone (**68**, 10.0 g, 102 mmol, 1.00 eq) and ethylenediamine (0.34 mL, 5.10 mmol, 0.05 eq) were added to MeNO<sub>2</sub> (70.0 mL), the mixture was stirred 7 h at 110 °C (oilbath). Upon completion, solvent evaporation under reduced pressure and column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 10:1) nitro compound **69** was obtained as yellow oil (11.6 g, 82.5 mmol, 81%).

**TLC:**  $R_f$  = 0.59 (*n*-pentane:EtOAc; 10:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.93 (s, 1H, CHCCH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 4.80 (s, 2H, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 2.17-2.03 (m, 4H, 2x CH<sub>2</sub>), 1.74-1.52 (m, 4H, 2x CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 133.4 (CHCCH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 128.7 (CCHCH<sub>2</sub>), 83.0 (CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>2</sub>).

The analytical data are in accordance with the literature.<sup>[59]</sup>

*tert*-Butyldimethylsilylcyclohexenemethyleneazinate (**61**)


1-(nitromethyl)-1-cyclohexene <b>69</b> [M 141.17]	1.00 eq	44.6 mmol	6.30 g
TBSCl [M 150.72]	1.05 eq	46.8 mmol	7.06 g
triethylamine [M 101.19; $\rho$ 0.72]	1.05 eq	46.8 mmol	6.53 mL

Silyl nitronate **61** was prepared according to **GP1** from 1-(nitromethyl)-1-cyclohexene<sup>[59]</sup> (**69**, 6.30 g, 44.6 mmol, 1.00 eq), TBSCl (7.06 g, 46.8 mmol, 1.05 eq) and triethylamine (6.53 mL,

46.8 mmol, 1.05 eq) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20.0 mL). After filtration over kieselguhr and solvent evaporation under reduced pressure product **61** was obtained as yellow crystals (10.1 g, 39.2 mmol, 89%).

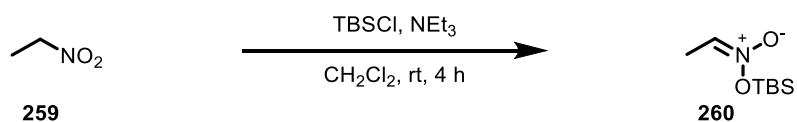
**m.p.:** 34 °C (*n*-pentane).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.69-6.65 (m, 1H,  $\text{CHNO}_2\text{TBS}$ ), 6.35 (s, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 2.31-2.14 (m, 4H, 2x  $\text{CH}_2$ ), 1.72-1.54 (m, 4H, 2x  $\text{CH}_2$ ), 0.94 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.31 (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 131.7 ( $\text{CHNO}_2\text{TBS}$ ), 127.6 ( $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 117.9 ( $\text{CCHCH}_2$ ), 27.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.9 (3C,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 21.7 ( $\text{CH}_2$ ), -4.3 (2C,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

The analytical data are in accordance with the literature.<sup>[172]</sup>

### *tert*-Butyldimethylsilylethylideneazinate (**260**)



nitro ethane <b>259</b> [M 75.06; $\rho$ 1.05]	1.00 eq	27.9 mmol	2.00 mL
TBSCl [M 150.72]	1.05 eq	29.4 mmol	4.43 g
triethylamine [M 101.19; $\rho$ 0.72]	1.05 eq	29.4 mmol	4.10 mL

Silyl nitronate **260** was prepared according to **GP1** from nitro ethane (**259**, 2.00 mL, 27.9 mmol, 1.00 eq), TBSCl (4.43 g, 29.4 mmol, 1.05 eq) and triethylamine (4.10 mL, 29.4 mmol, 1.05 eq) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15.0 mL). After filtration over kieselguhr, solvent evaporation under reduced pressure and distillation (70 °C, 7.0 mbar) product **260** was obtained as colourless oil which crystallised in a freezer (4.54 g, 24.0 mmol, 86%).

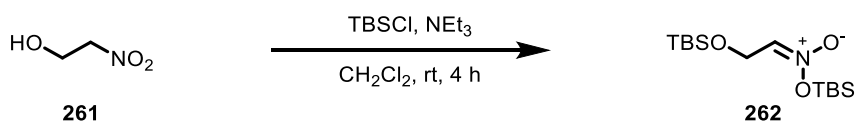
**b.p.:** 70 °C (7.0 mbar).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.15 (q,  $^3J$  = 6.2 Hz, 1H,  $\text{CHNO}_2\text{TBS}$ ), 1.87 (d,  $^3J$  = 6.2 Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 0.94 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.32 (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 112.7 ( $\text{CHNO}_2\text{TBS}$ ), 25.9 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 17.9 (3C,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 12.3 ( $\text{CH}_3$ ), -4.2 (2C,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

The analytical data are in accordance with the literature.<sup>[4]</sup>

***tert*-Butyldimethylsilyl-2-(*t*-butyldimethylsiloxy)ethylideneazinate (262)**



2-nitroethanol ( <b>261</b> ) [M 91.07; $\rho$ 1.27]	1.00 eq	9.79 mmol	0.920 g
TBSCl [M 150.72]	2.10 eq	20.6 mmol	3.10 g
triethylamine [M 101.19; $\rho$ 0.72]	2.10 eq	20.6 mmol	2.85 mL

Silyl nitronate **262** was prepared according to **GP1** from 2-nitroethanol (**261**, 0.920 g, 9.79 mmol, 1.00 eq), TBSCl (3.10 g, 20.6 mmol, 2.10 eq) and triethylamine (2.85 mL, 20.6 mmol, 2.10 eq) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (14.0 mL). After filtration over kieselguhr, solvent evaporation under reduced pressure and bulb to bulb distillation product **262** was obtained as white solid (2.27 g, 7.11 mmol, 73%).

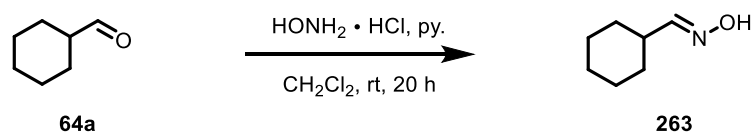
**m.p.:** 65 °C.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.25 (t,  $^3J$  = 5.1 Hz, 1H, CH), 4.40 (d,  $^3J$  = 5.1 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.94 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.89 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.31 (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.09 (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 117.3 (CN), 58.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 (3C,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.9 (3C,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.4 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 17.9 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), -4.2 (2C,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), -5.3 (2C,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

The analytical data are in accordance with the literature.<sup>[173]</sup>

**Cyclohexanecarbaldoxim (263)<sup>[65]</sup>**



cyclohexanecarbaldehyde ( <b>64a</b> ) [M 112.17; $\rho$ 0.90]	1.00 eq	9.51 mmol	1.10 g
hydroxylamine hydrochloride [M 69.49]	2.00 eq	19.0 mmol	1.32 g
pyridine [M 79.10; $\rho$ 0.98]	2.00 eq	19.0 mmol	1.54 mL

Pyridine (1.54 mL, 19.0 mmol, 2.00 eq) was added in one portion to a suspension of aldehyde **64a** (1.10 g, 9.51 mmol, 1.00 eq) and hydroxylamine hydrochloride (1.32 g, 19.0 mmol, 2.00 eq) in

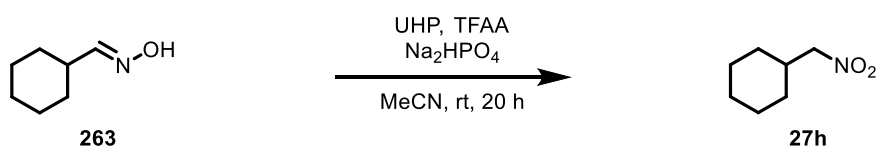


CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25.0 mL). Upon completion, HCl (3 M in water, 15.0 mL) was added, the layers were separated and the aq. layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 15.0 mL). The combined org. layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After solvent evaporation under reduced pressure product **263** was obtained as colourless oil (1.14 g, 8.99 mmol, 95%; E:Z ratio of 3:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.64 (s, 1H, OH), 7.33 (d, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 1H, CHNOH; *E*-Isomere), 6.55 (d, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 1H, CHNOH; *Z*-Isomere), 3.04-2.91 (m, 1H, CHCHNOH; *Z*-Isomere), 2.27-2.20 (m, 1H, CHCHNOH; *E*-Isomere), 1.82-1.65 (m, 5H, CH<sub>2</sub>), 1.37-1.17 (m, 5H, CH<sub>2</sub>).

The analytical data are in accordance with the literature.<sup>[65]</sup>

### 1-(Nitromethyl)-cyclohexane (27h)<sup>[66]</sup>



cyclohexanecarbaldoxime ( <b>263</b> ) [M 127.19]	1.00 eq	29.6 mmol	3.77 g
UHP[M 94.07]	12.0 eq	356 mmol	33.5 g
TFAA [M 210.03; ρ 1.02]	10.0 eq	296 mmol	41.2 mL
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> [M 178.01]	20.0 eq	593 mmol	106 g

To a suspension of UHP (33.5 g, 356 mmol, 12.0 eq) in MeCN (50.0 mL) a solution of TFAA (41.2 mL, 296 mmol, 10.0 eq) in MeCN (50.0 mL) was added dropwise at 0 °C. The mixture was stirred 30 min and afterwards added to a suspension of Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (106 g, 593 mmol, 20.0 eq) and oxime **263** (3.77 g, 29.6 mmol, 1.00 eq) in CH<sub>3</sub>CN (150 mL) at 0 °C. After stirring for 20 h the amount of solvent was reduced under reduced pressure. The remaining particulate was dissolved in aq. sat. NaHCO<sub>3</sub> (300 mL), extracted with Et<sub>2</sub>O (3x 200 mL) and the combined org. layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Solvent evaporation under reduced pressure and column chromatography on silica gel (*n*-pentane:Et<sub>2</sub>O; 10:1) gave product **27h** (0.618 g, 4.32 mmol, 15%) as yellow liquid.

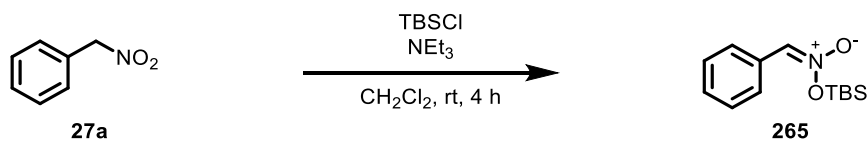
**TLC:** R<sub>f</sub> = 0.74 (*n*-pentane:Et<sub>2</sub>O; 10:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.22 (d, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 2.24-2.09 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 1.77-1.68 (m, 4H, 2x CH<sub>2</sub>), 1.38-0.99 (m, 4H, 2x CH<sub>2</sub>).

The analytical data are in accordance with the literature.<sup>[66]</sup>



***tert*-Butyldimethylsilylphenylmethylenearzinate (265)**



1-nitro-1-phenylmethane ( <b>265</b> ) [M 137.13]	1.00 eq	4.49 mmol	0.617 g
TBSCl [M 150.72]	1.05 eq	4.72 mmol	0.712 g
triethylamine [M 101.19; p 0.72]	1.05 eq	4.72 mmol	0.66 mL

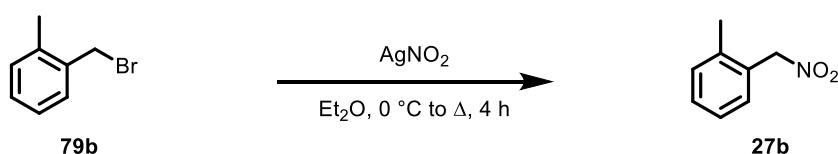
Silyl nitronate **265** was prepared according to **GP1** from 1-nitro-1-phenylmethane<sup>[174]</sup> (**27a**, 0.617 g, 4.49 mmol, 1.00 eq), TBSCl (0.712 g, 4.72 mmol, 1.05 eq) and triethylamine (0.66 mL, 4.72 mmol, 1.05 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8.0 mL). After filtration over kieselguhr and solvent evaporation under reduced pressure product **265** was obtained as yellow oil which crystallised in a freezer (0.762 g, 3.03 mmol, 67%).

**m.p.:** 58-60 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.87 (d, <sup>3</sup>J = 7.05 Hz, 2H, 2x CH<sub>Ar</sub>), 7.43-7.31 (m, 3H, 3x CH<sub>Ar</sub>), 7.03 (s, 1H, CHNO<sub>2</sub>), 0.99 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.38 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

The analytical data are in accordance with the literature.<sup>[30]</sup>

**2-Methyl-(nitromethyl)benzene (27b)<sup>[64]</sup>**



2-methylbenzyl bromide ( <b>79b</b> ) [M 185.06; p 1.38]	1.00 eq	2.65 mmol	500 mg
AgNO <sub>2</sub> [M 153.87]	1.55 eq	4.01 mmol	632 mg

Nitro compound **27b** was prepared according to **GP2** from 2-methylbenzyl bromide (**79b**, 500 mg, 2.65 mmol, 1.00 eq) and AgNO<sub>2</sub> (632 mg, 4.01 mmol, 1.55 eq) in Et<sub>2</sub>O (7.0 mL). Product **27b** was obtained after column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 10:1) as colourless oil (349 mg, 2.31 mmol, 87%).

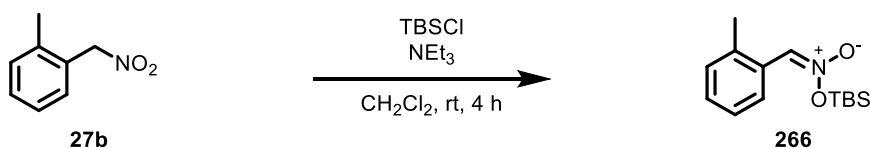
**TLC:** R<sub>f</sub> = 0.51 (*n*-pentane:Et<sub>2</sub>O; 9:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.38-7.33 (m, 2H, 2x CH<sub>Ar</sub>), 7.28-7.24 (m, 2H, 2x CH<sub>Ar</sub>), 5.50 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 138.3 (CCH<sub>3</sub>), 131.6 (CH<sub>Ar</sub>), 131.1 (CH<sub>Ar</sub>), 130.5 (CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (CCH<sub>2</sub>), 126.8 (CH<sub>Ar</sub>), 77.9 (CH<sub>2</sub>), 19.2 (CH<sub>3</sub>).

The analytical data are in accordance with the literature.<sup>[64]</sup>

***tert*-Butyldimethylsilyl-2-methyl-phenylmethylenearzinate (266)**



2-methyl-(nitromethyl)benzene ( <b>27b</b> ) [M 151.16]	1.00 eq	1.89 mmol	0.286 g
TBSCl [M 150.72]	1.05 eq	1.98 mmol	0.299 g
triethylamine [M 101.19; p 0.72]	1.05 eq	1.98 mmol	0.28 mL

Silyl nitronate **266** was prepared according to **GP1** from 2-methyl-(nitromethyl)benzene<sup>[64]</sup> (**27b**, 0.286 g, 1.89 mmol, 1.00 eq), TBSCl (0.299 g, 1.98 mmol, 1.05 eq) and triethylamine (0.28 mL, 1.98 mmol, 1.05 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.0 mL). After filtration over kieselguhr and solvent evaporation under reduced pressure product **266** was obtained as colourless oil (0.502 g, 1.89 mmol, 99%).

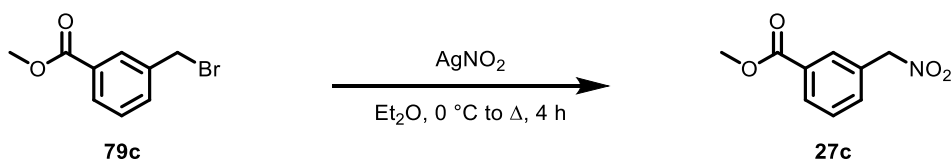
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.52-8.49 (m, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.24-7.17 (m, 3H, CH<sub>Ar</sub>), 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.99 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.38 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 135.8 (CCH<sub>3</sub>), 130.4 (CH<sub>Ar</sub>), 129.0 (CH<sub>Ar</sub>), 128.0 (CH<sub>Ar</sub>), 126.9 (CH<sub>Ar</sub>), 126.5 (C<sub>Ar</sub>), 113.7 (CH), 26.1 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.9 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.1 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**IR (neat):** 2954 (w), 2928 (m), 2888 (w), 2857 (w), 1609 (w), 1586 (m), 1495 (w), 1450 (m), 1404 (w), 1362 (w), 1298 (w), 1250 (m), 1210 (w), 1113 (w), 1098 (m), 1075 (w), 1009 (w), 911 (m), 878 (w), 822 (w), 790 (m), 734 (s), 685 (m), 650 (w), 610 (w), 591 (w), 554 (w), 499 (m).

**HRMS (ESI+):** *m/z calc.* for C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>1</sub>: 266.1566 [M+H]<sup>+</sup>; found: 266.1565.

### 3-Methylcarboxy-(nitromethyl)benzene (**27c**)



methyl-3-(bromomethyl)benzoate **79c** [M 229.07]                      1.00 eq    1.09 mmol    0.250 g

AgNO<sub>2</sub> [M 153.87]    1.55 eq    1.69 mmol    0.260 g

Nitro compound **27c** was prepared according to **GP2** from 3-(bromomethyl) methyl benzoate (**79c**, 0.250 g, 1.09 mmol, 1.00 eq) and AgNO<sub>2</sub> (0.260 g, 1.69 mmol, 1.55 eq) in Et<sub>2</sub>O (5.0 mL). Product **27c** was obtained after column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 10:1) as colourless solid (0.176 g, 0.902 mmol, 83%).

**TLC:**                      R<sub>f</sub> = 0.40 (*n*-pentane:EtOAc; 3:1).

**m.p.:**                      56 °C (CHCl<sub>3</sub>).

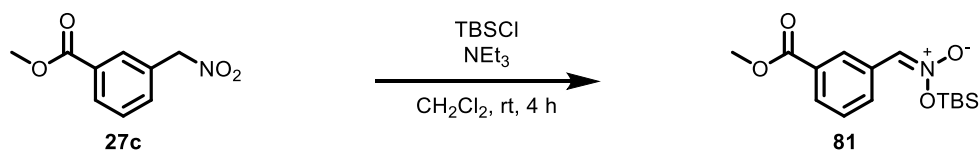
**<sup>1</sup>H-NMR:**                      (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.04 (s, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.96 (d, <sup>3</sup>J = 7.77 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.58 (d, <sup>3</sup>J = 7.77 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.44 (t, <sup>3</sup>J = 7.77 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 4.76 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:**                      (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 167.2 (CO), 141.4 (CN), 131.5 (CH<sub>Ar</sub>), 130.5 (CH<sub>Ar</sub>), 128.9 (CH<sub>Ar</sub>), 128.7 (CH<sub>Ar</sub>), 128.1 (C<sub>Ar</sub>), 64.9 (CH<sub>2</sub>), 52.3 (CH<sub>3</sub>).

**IR (neat):**                      3427 (w), 3001 (w), 2952 (w), 2875 (w), 1717 (s), 1609 (w), 1591 (w), 1486 (w), 1433 (m), 1283 (s), 1198 (s), 1105 (m), 1085 (w), 1020 (w), 980 (m), 912 (w), 818 (w), 792 (w), 746 (s), 696 (m), 673 (w), 647 (w), 609 (w), 479 (w).

**HRMS (ESI-):**    *m/z calc.* for C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>4</sub>: 194.0459 [M-H]; found: 194.0457.

***tert*-Butyldimethylsilyl-3-methylcarboxy-phenylmethylenearzinate (81)**



3-methylcarboxy-(nitromethyl)benzene (**27c**)

[M 151.16]

1.00 eq 0.845 mmol 0.165 g

TBSCl [M 150.72]

1.05 eq 0.888 mmol 0.134 g

triethylamine [M 101.19;  $\rho$  0.72]

1.05 eq 0.888 mmol 0.12 mL

Silyl nitronate **81** was prepared according to **GP1** from 3-methylcarboxy-(nitromethyl)benzene (**27c**, 0.165 g, 0.845 mmol, 1.00 eq), TBSCl (0.134 g, 0.888 mmol, 1.05 eq) and triethylamine (0.12 mL, 0.888 mmol, 1.05 eq) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4.0 mL). After filtration over kieselguhr and solvent evaporation under reduced pressure product **81** was obtained as white solid (0.234 g, 0.755 mmol, 89%).

**m.p.:** 57-58 °C ( $\text{CHCl}_3$ ).

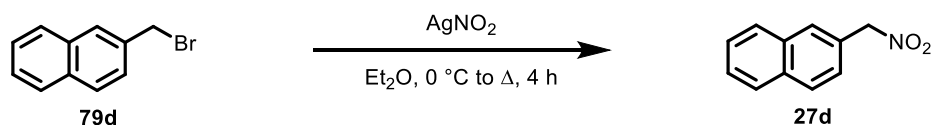
**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.40 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.19 (d,  $^3J$  = 7.8 Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.99 (d,  $^3J$  = 7.8 Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.48 (t,  $^3J$  = 7.8 Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.09 (s, 1H, CH), 3.93 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 0.99 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.38 (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 166.8 (CO), 131.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 130.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 130.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 115.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 52.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 26.0 (3C,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.0 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), -4.2 (2C,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

**IR** (neat): 3104 (w), 2953 (w), 2932 (w), 2893 (w), 2858 (w), 1713 (s), 1585 (s), 1471 (w), 1449 (w), 1433 (m), 1362 (w), 1291 (w), 1273 (m), 1254 (w), 1210 (s), 1176 (w), 1117 (m), 1087 (w), 1037 (w), 1000 (w), 931 (s), 829 (s), 808 (w), 787 (m), 750 (m), 685 (m), 594 (w), 555 (w), 530 (w), 497 (w).

**HRMS** (ESI+):  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{Na}_1\text{N}_1\text{O}_4\text{Si}_1$ : 332.1289  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 332.1287.

## 2-(Nitromethyl)naphthalene (27d)



2-(bromomethyl)naphthalene ( <b>79d</b> ) [M 221.09]	1.00 eq	1.09 mmol	0.250 g
AgNO <sub>2</sub> [M 153.87]	1.55 eq	1.68 mmol	0.259 g

Nitro compound **27d** was prepared according to **GP2** from 2-(bromomethyl)naphthalene (**79d**, 0.250 g, 1.09 mmol, 1.00 eq) and AgNO<sub>2</sub> (0.259 g, 1.68 mmol, 1.55 eq) in Et<sub>2</sub>O (5.0 mL). Product **27d** was obtained after column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 15:1) as colourless oil (0.076 g, 0.406 mmol, 37%).

**TLC:** 0.48 (*n*-pentane:EtOAc; 9:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.93-7.87 (m, 4H, 4x CH<sub>Ar</sub>), 7.56-7.54 (m, 3H, 3x CH<sub>Ar</sub>), 5.61 (s, 2H, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>).

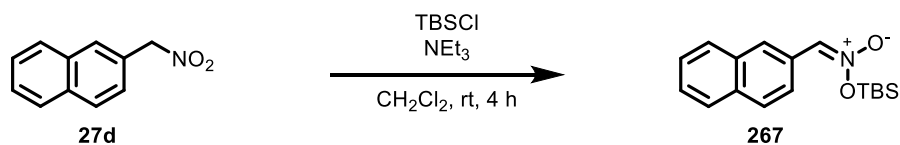
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 133.9 (C<sub>Ar</sub>), 133.2 (C<sub>Ar</sub>), 130.2 (CH<sub>Ar</sub>), 129.3 (CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (CH<sub>Ar</sub>), 127.5 (CH<sub>Ar</sub>), 127.2 (C<sub>Ar</sub>), 127.0 (CH<sub>Ar</sub>), 126.6 (CH<sub>Ar</sub>), 80.4 (CH<sub>2</sub>).

**IR (neat):** 3063 (w), 2909 (w), 1692 (w), 1597 (w), 1544 (s), 1510 (w), 1469 (w), 1423 (m), 1367 (m), 1314 (m), 1275 (w), 1256 (w), 1220 (w), 1174 (w), 1147 (w), 1126 (w), 1017 (w), 974 (w), 958 (w), 912 (w), 885 (w), 869 (w), 836 (m), 789 (s), 766 (m), 744 (m), 698 (m), 630 (w), 578 (w), 530 (w), 478 (s).

**HRMS (EI+):** *m/z calc.* for C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>N<sub>1</sub>: 187.0633 [M]<sup>+</sup>; found: 187.0638.

The analytical data are in accordance with the literature.<sup>[175]</sup>

*tert*-Butyldimethylsilyl-2-naphthalenemethyleneazinate (**267**)



3-(nitromethyl)naphthalene ( <b>27d</b> ) [M 178.19]	1.00 eq	0.401 mmol	75.0 mg
TBSCl [M 150.72]	1.05 eq	0.421 mmol	63.0 mg
triethylamine [M 101.19; $\rho$ 0.72]	1.05 eq	0.421 mmol	0.06 mL

Silyl nitronate **267** was prepared according to **GP1** from 2-(nitromethyl)naphthalene<sup>[176]</sup> (**27d**, 75.0 mg, 0.401 mmol, 1.00 eq), TBSCl (63.0 mg, 0.421 mmol, 1.05 eq) and triethylamine (0.06 mL, 0.421 mmol, 1.05 eq) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL). After filtration over kieselguhr and solvent evaporation under reduced pressure product **267** was obtained as white oil (119 mg, 0.393 mmol, 98%).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.63 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.89-7.79 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.72-7.69 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.50-7.47 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.09 (s, 1H, CH), 1.01 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.41 (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

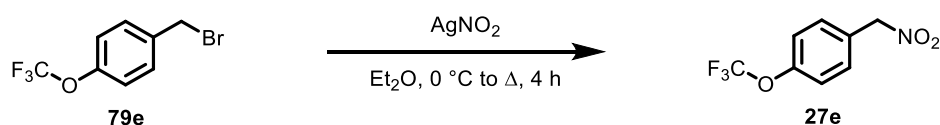
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 133.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 133.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.0 (3C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 116.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 26.0 (3C,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.0 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), -4.1 (2C,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

**IR (neat):** 3098 (w), 3057 (w), 2958 (w), 2929 (m), 2887 (w), 2856 (w), 1694 (w), 1624 (w), 1596 (m), 1568 (w), 1505 (w), 1465 (w), 1441 (w), 1415 (w), 1387 (w), 1362 (w), 1249 (m), 1178 (w), 1129 (w), 1101 (m), 1015 (w), 966 (m), 936 (m), 899 (w), 823 (s), 787 (w), 743 (m), 718 (w), 664 (w), 646 (w), 618 (w), 577 (w), 519 (w), 476 (m), 417 (w).

**HRMS (EI+):**  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_1\text{O}_2\text{Si}_1$ : 301.1498  $[\text{M}]^+$ ; found: 301.1498.



#### 4-Trifluoromethoxy-(nitromethyl)benzene (**27e**)<sup>[64]</sup>



4-(trifluoromethoxy)benzyl bromide ( <b>79e</b> ) [M 255.03; p 1.59]	1.00 eq	1.90 mmol	0.500 g
AgNO <sub>2</sub> [M 153.87]	1.55 eq	2.95 mmol	0.454 g

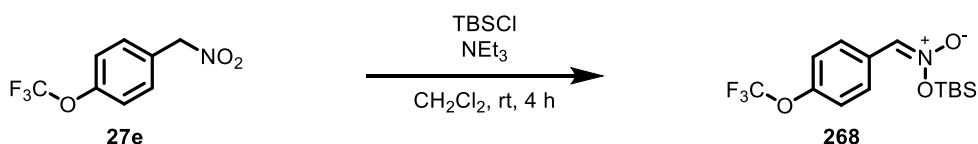
Nitro compound **27e** was prepared according to **GP2** from 4-(trifluoromethoxy)benzyl bromide (**79e**, 0.500 g, 1.90 mmol, 1.00 eq) and AgNO<sub>2</sub> (0.454 g, 2.95 mmol, 1.55 eq) in Et<sub>2</sub>O (8.0 mL). Product **27e** was obtained after column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 15:1) as colourless solid (0.371 g, 1.68 mmol, 88%).

**TLC:** 0.47 (*n*-pentane:EtOAc; 9:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.53-7.50 (m, 2H, 2x CH<sub>Ar</sub>), 7.30-7.27 (m, 2H, 2x CH<sub>Ar</sub>), 5.45 (s, 2H, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>).

The analytical data are in accordance with the literature.<sup>[64]</sup>

#### *tert*-Butyldimethylsilyl-4-trifluoromethoxybenzenemethylene azinate (**268**)

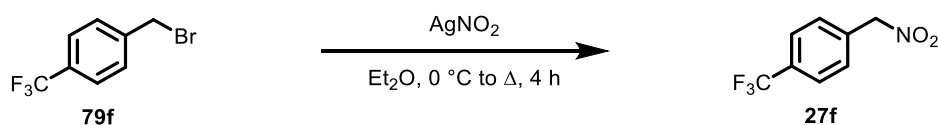


4-trifluoromethoxy(nitromethyl)benzene ( <b>27e</b> ) [M 221.14]	1.00 eq	0.794 mmol	175 mg
TBSCl [M 150.72]	1.05 eq	0.834 mmol	126 mg
triethylamine [M 101.19; p 0.72]	1.05 eq	0.834 mmol	0.12 mL

Silyl nitronate **268** was prepared according to **GP1** from 4-trifluoromethoxy-(nitromethyl)benzene<sup>[64]</sup> (**27e**, 175 mg, 0.794 mmol, 1.00 eq), TBSCl (126 mg, 0.834 mmol, 1.05 eq) and triethylamine (0.12 mL, 0.834 mmol, 1.05 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.0 mL). After filtration over kieselguhr and solvent evaporation under reduced pressure product **268** was obtained as colourless solid (237 mg, 0.707 mmol, 89%).

<b>m.p.:</b>	55 °C (CHCl <sub>3</sub> ).
<b><sup>1</sup>H-NMR:</b>	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 7.94-7.91 (m, 2H, 2x CH <sub>Ar</sub> ), 7.25-7.22 (m, 2H, 2x CH <sub>Ar</sub> ), 7.05 (s, 1H, CH), 0.99 (s, 9H, SiC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 0.37 (s, 6H, Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
<b><sup>13</sup>C-NMR:</b>	(75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 190.5 (CH), 131.7 (2C, CH <sub>Ar</sub> ), 128.9 (C <sub>Ar</sub> ), 128.5 (q, J = 11.4 Hz, CF <sub>3</sub> ), 120.9 (2C, CH <sub>Ar</sub> ), 115.2 (C <sub>Ar</sub> ), 25.8 (3C, SiC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 18.1 (SiC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), -3.4 (2C, Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
<b><sup>19</sup>F-NMR:</b>	(282 MHz, CFCl <sub>3</sub> in CDCl <sub>3</sub> ): δ = -58.3 (OCF <sub>3</sub> ).
<b>IR (neat):</b>	2952 (w), 2933 (w), 2889 (w), 2861 (w), 1606 (w), 1569 (w), 1507 (w), 1468 (w), 1431 (w), 1363 (w), 1251 (w), 1214 (w), 1162 (s), 1098 (m), 1016 (w), 938 (m), 883 (w), 824 (w), 809 (w), 788 (s), 741 (w), 721 (w), 681 (w), 604 (m), 533 (w), 501 (w).
<b>HRMS (ESI+):</b>	<i>m/z calc.</i> for C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> O <sub>3</sub> N <sub>1</sub> Si <sub>1</sub> : 336.1237 [M+H] <sup>+</sup> ; found: 336.1231.

#### 4-Trifluoromethyl-(nitromethyl)benzene (**27f**)<sup>[64]</sup>



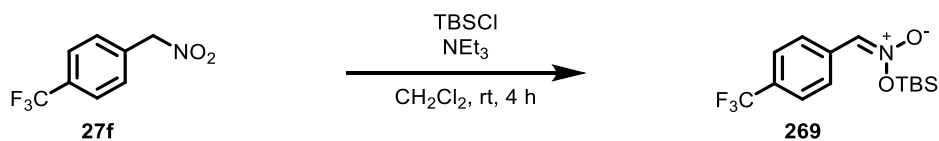
4-(trifluoromethyl)benzyl bromide ( <b>79f</b> ) [M 239.04]	1.00 eq	1.25 mmol	300 mg
AgNO <sub>2</sub> [M 153.87]	1.55 eq	1.94 mmol	299 mg

Nitro compound **27f** was prepared according to **GP2** from 4-(trifluoromethyl)benzyl bromide (**79f**, 300 mg, 1.25 mmol, 1.00 eq) and AgNO<sub>2</sub> (299 mg, 1.94 mmol, 1.55 eq) in Et<sub>2</sub>O (8.0 mL). Product **27f** was obtained after column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 10:1) as white solid (246 mg, 1.19 mmol, 95%).

<b>TLC:</b>	0.33 ( <i>n</i> -pentane:EtOAc; 9:1).
<b><sup>1</sup>H-NMR:</b>	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 7.73-7.70 (m, 2H, 2x CH <sub>Ar</sub> ), 7.61-7.58 (m, 2H, 2x CH <sub>Ar</sub> ), 5.51 (s, 2H, CH <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> ).

The analytical data are in accordance with the literature.<sup>[64]</sup>

***tert*-Butyldimethylsilyl-4-trifluoromethyl-phenylmethylenearzinate (269)**



4-trifluoromethyl(nitromethyl)benzene (**27f**)

[M 221.14]

1.00 eq    0.561 mmol    115 mg

TBSCl [M 150.72]

1.05 eq    0.589 mmol    88.7 mg

triethylamine [M 101.19;  $\rho$  0.72]

1.05 eq    0.589 mmol    0.08 mL

Silyl nitronate **269** was prepared according to **GP1** from 4-trifluoromethyl-(nitromethyl)benzene<sup>[64]</sup> (**27f**, 115 mg, 0.561 mmol, 1.00 eq), TBSCl (88.7 mg, 0.589 mmol, 1.05 eq) and triethylamine (0.08 mL, 0.589 mmol, 1.05 eq) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.5 mL). After filtration over kieselguhr and solvent evaporation under reduced pressure product **269** was obtained as white solid (169 mg, 0.531 mmol, 95%).

**m.p.:** 46 °C ( $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.99-7.97 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.65-7.62 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.10 (s, 1H, CH), 0.99 (s, 9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.38 (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

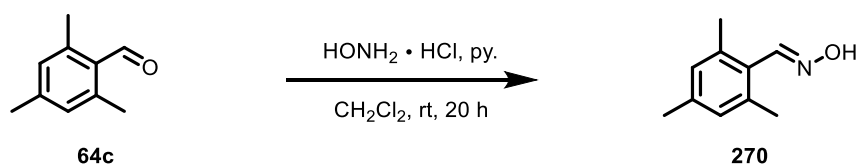
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 133.1 (2C,  $^4J$  = 1.3 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.5 (2C,  $^2J$  = 32.6 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 125.6 (2C,  $^3J$  = 272.3 Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 115.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 25.9 (3C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 17.9 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), -4.3 (2C,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{19}\text{F-NMR}$ :** (282 MHz,  $\text{CFCl}_3$  in  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -63.3 ( $\text{CF}_3$ ).

**IR** (neat): 3107 (w), 2955 (w), 2936 (w), 2861 (w), 2604 (w), 2496 (w), 1590 (m), 1557 (w), 1513 (w), 1467 (w), 1431 (w), 1410 (w), 1362 (w), 1320 (s), 1255 (m), 1216 (w), 1188 (w), 1164 (m), 1125 (w), 1104 (s), 1066 (m), 1015 (w), 940 (s), 885 (m), 840 (w), 813 (w), 787 (s), 730 (w), 685 (w), 611 (m), 595 (w), 506 (m), 415 (w).

**HRMS** (ESI+):  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{F}_3\text{N}_1\text{Si}_1$ : 319.1203  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found: 319.1204.

### Mesitylcarbaldoxim (270)



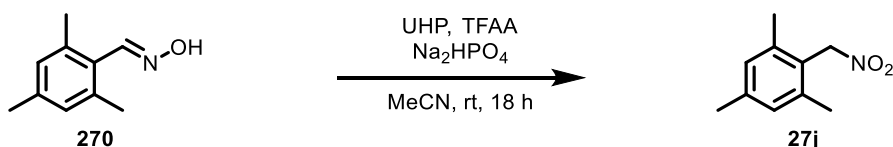
mesitylaldehyde ( <b>64c</b> ) [M 148.21; $\rho$ 1.01]	1.00 eq	26.9 mmol	4.00 g
hydroxylamine hydrochloride [M 69.49]	2.00 eq	53.9 mmol	3.75 g
pyridine [M 79.10; $\rho$ 0.98]	2.00 eq	53.9 mmol	4.37 mL

Pyridine (4.37 mL, 53.9 mmol, 2.00 eq) was added to a suspension of aldehyde **64c** (4.00 g, 26.9 mmol, 1.00 eq) and hydroxylamine hydrochloride (3.75 g, 53.9 mmol, 2.00 eq) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (22.0 mL) in one portion. Upon completion, HCl (3 M in water, 15.0 mL) was added, extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x 15 mL) and the combined org. layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After solvent evaporation under reduced pressure product **270** was obtained as white solid (4.41 g, 27.0 mmol, quant.).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.42 (s, 1H,  $\text{CHNOH}$ ), 6.88 (s, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 2.38 (s, 6H, 2x  $\text{CH}_3$ ), 2.28 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

The analytical data are in accordance with the literature.<sup>[177]</sup>

### 1-(Nitromethyl)-2,4,6-methylbenzene (27j)



mesitylcarbaldoxime <b>270</b> [M 163.22]	1.00 eq	3.06 mmol	500 mg
UHP[M 94.07]	21.0 eq	64.3 mmol	6.05 g
TFAA [M 210.03; $\rho$ 1.02]	19.0 eq	58.2 mmol	8.10 mL
$\text{Na}_2\text{HPO}_4$ [M 178.01]	20.0 eq	61.3 mmol	10.9 g

To a suspension of UHP (6.05 g, 64.3 mmol, 21.0 eq) in MeCN (40.0 mL) a solution of TFAA (8.10 mL, 58.2 mmol, 19.0 eq) in MeCN (7.0 mL) was added dropwise at 0 °C. The mixture was stirred 30 min, afterwards a suspension of  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (10.9 g, 61.3 mmol, 20.0 eq) and oxime **270** (500 mg, 3.06 mmol, 1.00 eq) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (8.0 mL) was added at 0 °C. After stirring for 18 h the

amount of solvent was reduced under reduced pressure. The remaining participate was dissolved in aq. sat.  $\text{NaHCO}_3$  (30 mL), extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x 20 mL) and the combined org. layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After solvent evaporation under reduced pressure and column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 9:1) product **27j** was obtained as yellow liquid (288 mg, 1.62 mmol, 53%).

**TLC:** 0.64 (*n*-pentane:EtOAc; 9:1).

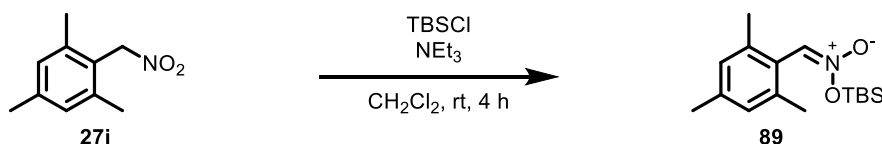
**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.94 (s, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 5.56 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 2.37 (s, 6H, 2x  $\text{CH}_3$ ), 2.29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 140.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 138.8 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.6 (2C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 74.0 ( $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 19.8 (2C,  $\text{CH}_3$ ).

**IR (neat):** 2958 (w), 2922 (w), 2218 (w), 2008 (w), 1736 (w), 1612 (w), 1553 (s), 1494 (w), 1448 (w), 1424 (w), 1368 (m), 1306 (w), 1192 (w), 1117 (w), 1096 (w), 1050 (w), 1014 (w), 975 (w), 906 (w), 887 (w), 855 (w), 828 (w), 779 (w), 736 (w), 681 (w), 646 (w).

**HRMS (ESI+):**  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_1\text{Na}_1$ : 202.0838  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 202.0835.

#### *tert*-Butyldimethylsilyl-2,4,6-trimethyl-phenylmethylenearzinate (**89**)



1-(nitromethyl)-2,4,6-methylbenzene ( <b>27j</b> ) [M 179.22]	1.00 eq	1.37 mmol	246 mg
TBSCl [M 150.72]	1.05 eq	1.44 mmol	217 mg
triethylamine [M 101.19; p 0.72]	1.05 eq	1.44 mmol	0.20 mL

Silyl nitronate **89** was prepared according to **GP1** from 1-(nitromethyl)-2,4,6-methylbenzene (**27j**), 246 mg, 1.37 mmol, 1.00 eq), TBSCl (217 mg, 1.44 mmol, 1.05 eq) and triethylamine (0.20 mL, 1.44 mmol, 1.05 eq) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6.5 mL). After filtration over kieselguhr and solvent evaporation under reduced pressure product **89** was obtained as yellow oil (364 mg, 1.24 mmol, 90%).

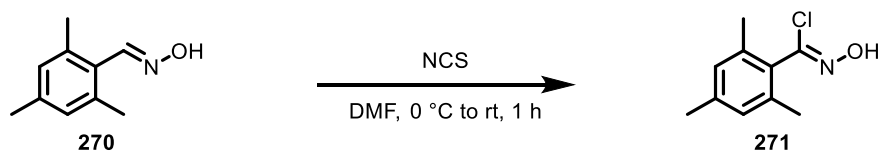
**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.07 (s, 1H,  $\text{CHN}$ ), 6.87 (s, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 2.28 (s, 6H, 2x  $\text{CH}_3$ ), 2.27 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.97 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.35 (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 139.2 (CHNO<sub>2</sub>TBS), 137.6 (2C, C<sub>Ar</sub>CH<sub>3</sub>), 128.6 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 124.9 (CH<sub>Ar</sub>), 115.0 (C<sub>Ar</sub>), 26.1 (3C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.2 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.0 (2C, C<sub>Ar</sub>CH<sub>3</sub>), 18.0 (C<sub>Ar</sub>CH<sub>3</sub>), -4.2 (2C, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**IR (neat):** 2955 (w), 2930 (w), 2858 (w), 1742 (w), 1602 (m), 1463 (w), 1442 (w), 1390 (w), 1363 (w), 1252 (m), 1216 (w), 1189 (w), 1144 (w), 1109 (m), 1036 (w), 1011 (w), 950 (w), 916 (w), 866 (w), 841 (w), 822 (m), 787 (s), 716 (w), 667 (w), 580 (w), 559 (w), 479 (w).

**HRMS (ESI+):** *m/z calc.* for C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>N<sub>1</sub>Na<sub>1</sub>Si<sub>1</sub>: 316.1703 [M+Na]<sup>+</sup>; found: 316.1700.

Oximyl acid chloride **271**<sup>[177]</sup>



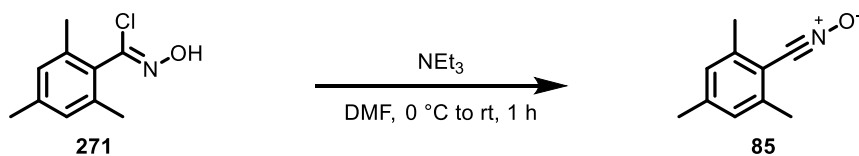
mesitylcarbaldoxime ( <b>270</b> ) [M 163.22]	1.00 eq	18.4 mmol	3.00 g
---	---------	-----------	--------

N-chlorosuccinimide [M 94.07]	1.20 eq	22.1 mmol	3.10 g
-------------------------------	---------	-----------	--------

To a solution of mesitylcarbaldoxime (**270**, 3.00 g, 18.4 mmol, 1.00 eq) in DMF (18.5 mL) N-chlorosuccinimide (3.10 g, 22.1 mmol, 1.20 eq) was added in one portion. After 5 min the reaction was slowly warmed to rt and before the addition of ice the reaction was stirred for 1 h. The layers were separated, extracted with Et<sub>2</sub>O (4x 25 mL) and the combined org. layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After solvent evaporation under reduced pressure product **271** was obtained as white solid (3.56 g, 18.0 mmol, 98%).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.02 (s, 1H, OH), 6.88 (s, 2H, 2x CH<sub>Ar</sub>), 2.28 (s, 9H, 3x CH<sub>3</sub>).

The analytical data are in accordance with the literature.<sup>[177]</sup>

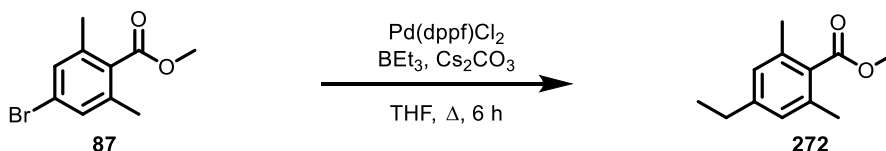
Mesitylnitrile oxide (**85**)<sup>[68]</sup>

oximylacid chloride <b>271</b> [M 198.66]	1.00 eq	2.53 mmol	500 mg
triethylamine [M 101.19; p 0.72]	1.20 eq	3.04 mmol	0.42 mL

To a solution of oximyl acid chloride **271** (500 mg, 2.53 mmol, 1.00 eq) in DMF (6.5 mL) triethylamine (0.42 mL, 3.04 mmol, 1.20 eq) was added at 0 °C. After 30 min ice was added and stirred for 30 min. After filtration the solid was washed water, drying *in vacuo* and recrystallisation from MeOH (2.0 mL) nitrile oxide **85** was obtained as white solid (0.310 g, 1.93 mmol, 76%).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.90 (s, 2H, 2x CH<sub>Ar</sub>), 2.42 (s, 6H, 2x CH<sub>3</sub>), 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

The analytical data are in accordance with the literature.<sup>[68]</sup>

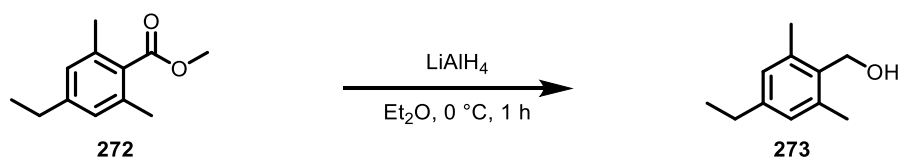
Methyl-4-ethyl-2,6-dimethylbenzoate (**272**)

methyl 4-bromo-2,6-dimethylbenzoate ( <b>87</b> ) [M 243.10]	1.00 eq	1.08 mmol	263 mg
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> [M 731.70]	0.02 eq	0.022 mmol	16.2 mg
triethylborane [1 M in THF]	3.00 eq	3.25 mmol	3.25 mL
cesium carbonate [M 325.82]	3.00 eq	3.25 mmol	1.06 g

To a suspension of methyl 4-bromo-2,6-dimethylbenzoate (**87**, 263 mg, 1.08 mmol, 1.00 eq), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.06 g, 3.25 mmol, 3.00 eq), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (16.2 mg, 0.022 mmol, 2.0 mol%) in THF (2.0 mL, red mixture) triethylborane (1 M in THF, 3.25 mL, 3.25 mmol, 3.00 eq) was added in one portion at rt (brown mixture). The mixture was refluxed (75 °C; oilbath) for 1 h (beige mixture). After cooling to rt the mixture was washed with water (10 mL), extracted with Et<sub>2</sub>O (3x 15 mL) and the combined org. layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Column chromatography on silica gel (*n*-pentane:MTBE; 5:1) afforded ester **272** as yellow liquid (206 mg, 1.07 mmol, 99%).

<b>TLC:</b>	$R_f = 0.73$ ( <i>n</i> -pentane:MTBE; 5:1).
<b><math>^1\text{H-NMR}</math>:</b>	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 6.87$ (s, 2H, $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 3.89 (s, 3H, $\text{OCH}_3$ ), 2.57 (q, $^3J = 7.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.29 (s, 6H, 2x $\text{CH}_3$ ), 1.21 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).
<b><math>^{13}\text{C-NMR}</math>:</b>	(75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 170.8$ ( $\text{C=O}$ ), 145.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}_2$ ), 135.4 (2C, 2x $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}_3$ ), 131.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{C=O}$ ), 127.4 (2C, 2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 51.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 20.0 (2C, 2x $\text{CH}_3$ ), 15.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).
<b>IR (neat):</b>	2965 (w), 2873 (w), 1725 (s), 1610 (w), 1578 (w), 1436 (m), 1381 (w), 1265 (s), 1188 (w), 1166 (m), 1083 (s), 1033 (w), 960 (w), 909 (w), 866 (m), 808 (w), 787 (w), 725 (w), 642 (w), 593 (w), 511 (w), 450 (w).
<b>HRMS (ESI+):</b>	$m/z$ calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2$ : 193.1223 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found: 193.1220.

(4-Ethyl-2,6-dimethylphenyl)methanol (**273**)



methyl-4-ethyl-2,6-dimethylbenzoate ( <b>272</b> ) [M 192.26]	1.00 eq	1.07 mmol	205 mg
$\text{LiAlH}_4$ [M 37.95]	1.10 eq	1.17 mmol	45.0 mg

To a solution of methyl-4-ethyl-2,6-dimethylbenzoate (**272**, 205 mg, 1.07 mmol, 1.00 eq) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (5.0 mL)  $\text{LiAlH}_4$  (45.0 mg, 1.17 mmol, 1.10 eq) was added in small portions at 0 °C. Upon completion, after 1 h, the reaction mixture was quenched with water (10 mL), extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x 20 mL) and the combined org. layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After solvent evaporation under reduced pressure alcohol **273** was obtained as white solid (176 mg, 1.07 mmol, quant.).

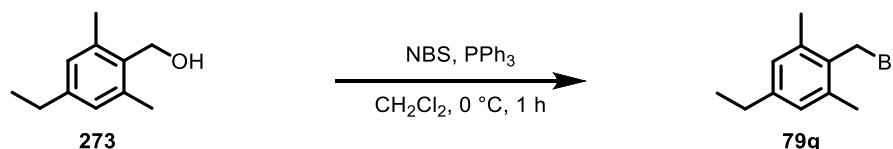
<b>TLC:</b>	$R_f = 0.17$ ( <i>n</i> -pentane:MTBE; 5:1).
<b>m.p.:</b>	88 °C ( $\text{CHCl}_3$ ).
<b><math>^1\text{H-NMR}</math>:</b>	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 6.89$ (s, 2H, $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 4.72 (d, $^3J = 4.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.56 (q, $^3J = 7.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.41 (s, 6H, 2x $\text{CH}_3$ ), 1.21 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.20 (s, 1H, OH).
<b><math>^{13}\text{C-NMR}</math>:</b>	(75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 144.3$ ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}_2$ ), 137.5 (2C, 2x $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}_3$ ), 134.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}_2\text{OH}$ ), 128.1 (2C, 2x $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 59.4 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 28.6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 19.6 (2C, 2x $\text{CH}_3$ ), 15.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).



**IR** (neat): 3281 (w), 2962 (m), 2924 (w), 2867 (w), 2726 (w), 1729 (w), 1611 (w), 1581 (w), 1486 (w), 1442 (m), 1376 (w), 1301 (m), 1280 (w), 1206 (w), 1167 (w), 1144 (w), 1087 (w), 1065 (w), 1032 (w), 990 (s), 920 (w), 863 (s), 785 (m), 714 (m), 642 (w), 570 (w), 543 (w), 496 (w), 441 (w).

**HRMS** (ESI+):  $m/z$  calc. for  $C_{11}H_{17}O$ : 165.1276  $[M+H]^+$ ; found: 165.1274.

**(2-Bromomethyl)-5-ethyl-1,3-dimethylbenzene (79g)**



(4-ethyl-2,6-dimethylphenyl)methanol ( <b>273</b> ) [M 164.25]	1.00 eq	1.03 mmol	169 mg
<i>N</i> -bromosuccinimide [M 177.99]	1.20 eq	1.24 mmol	219 mg
triphenylphosphine [M 262.28]	1.20 eq	1.24 mmol	324 mg

Triphenylphosphine (324 mg, 1.24 mmol, 1.20 eq) and *N*-bromosuccinimide (219 mg, 1.24 mmol, 1.20 eq) were dissolved in  $CH_2Cl_2$  (3.0 mL) in a separate flask at 0 °C and stirred under Ar-atmosphere for 5 min at rt (orange solution). The mixture was added to a solution of alcohol **273** (169 mg, 1.03 mmol, 1.00 eq) in  $CH_2Cl_2$  (2.0 mL) at rt and stirred for 1.5 h (solution turned to dark violet). All volatile compounds were removed under reduced pressure and column chromatography on silica gel (*n*-pentane:MTBE; 10:1) afforded benzyl bromide **79g** as colourless solid (172 mg, 0.757 mmol, 74%).

**TLC:**  $R_f$  = 0.94 (*n*-pentane:MTBE; 5:1).

**m.p.:** 41-43 °C ( $CHCl_3$ ).

**$^1H$ -NMR:** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 6.88 (s, 2H,  $CH_{Ar}$ ), 4.58 (d,  $^3J$  = 4.8 Hz, 2H,  $CH_2Br$ ), 2.57 (q,  $^3J$  = 7.6 Hz, 2H,  $CH_2CH_3$ ), 2.40 (s, 6H, 2x  $CH_3$ ), 1.22 (t,  $^3J$  = 7.6 Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ).

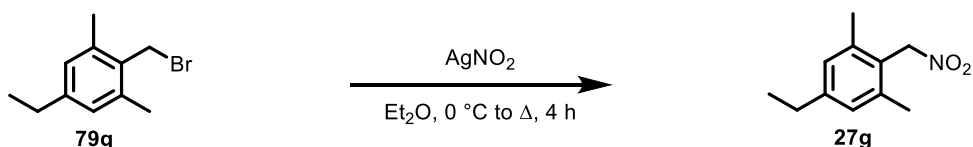
**$^{13}C$ -NMR:** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 144.9 ( $C_{Ar}CH_2$ ), 137.6 (2C, 2x  $C_{Ar}CH_3$ ), 131.4 ( $C_{Ar}CH_2Br$ ), 128.2 (2C, 2x  $CH_{Ar}$ ), 29.9 ( $CH_2Br$ ), 28.6 ( $CH_2CH_3$ ), 19.4 (2C, 2x  $CH_3$ ), 15.5 ( $CH_2CH_3$ ).

**IR** (neat): 3004 (w), 2961 (s), 2926 (w), 2863 (w), 2726 (w), 1753 (w), 1735 (w), 1607 (m), 1576 (w), 1479 (w), 1455 (s), 1421 (w), 1374 (m), 1329 (w), 1282 (w), 1262 (w), 1217 (m), 1192 (s), 1087 (w), 1062 (w), 1027 (w), 979 (w), 946 (w), 918 (w),

888 (w), 868 (s), 848 (w), 785 (w), 761 (m), 733 (w), 637 (s), 578 (s), 545 (s), 482 (m).

**HRMS** (EI+):  $m/z$  calc. for  $C_{11}H_{15}$ : 147.1174  $[M]^+$ ; found: 147.1174.

### 5-Ethyl-1,3-dimethyl-2-(nitromethyl)benzene (**27g**)



benzyl bromide **79g** [M 227.15] 1.00 eq   0.540 mmol   123 mg

AgNO<sub>2</sub> [M 153.87] 1.55 eq   0.837 mmol   129 mg

Nitro compound **27g** was prepared according to **GP2** from benzyl bromide **79g** (123 mg, 0.540 mmol, 1.00 eq) and AgNO<sub>2</sub> (129 mg, 0.837 mmol, 1.55 eq) in Et<sub>2</sub>O (5.0 mL). Product **27g** was obtained after column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 20:1) as colourless liquid (54.0 mg, 0.279 mmol, 52%).

**TLC:**  $R_f$  = 0.77 (*n*-pentane:EtOAc; 9:1).

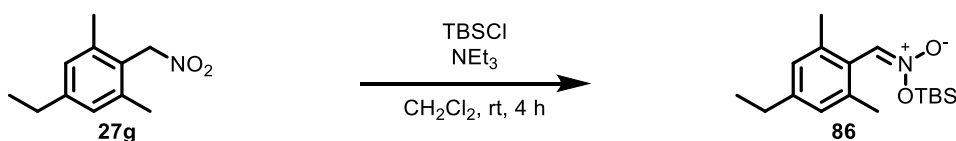
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.95 (s, 2H,  $CH_{Ar}$ ), 5.56 (s, 2H,  $CH_2NO_2$ ), 2.59 (q,  $^3J$  = 7.6 Hz, 2H,  $CH_2CH_3$ ), 2.39 (s, 6H, 2x  $CH_3$ ), 1.23 (t,  $^3J$  = 7.6 Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 146.4 ( $C_{Ar}CH_2$ ), 138.9 (2C, 2x  $C_{Ar}CH_3$ ), 128.4 (2C, 2x  $CH_{Ar}$ ), 124.7 ( $C_{Ar}CH_2NO_2$ ), 74.0 ( $CH_2Br$ ), 28.7 ( $CH_2CH_3$ ), 19.9 (2C, 2x  $CH_3$ ), 15.4 ( $CH_2CH_3$ ).

**IR** (neat): 2966 (w), 2929 (w), 2873 (w), 1728 (w), 1610 (w), 1549 (s), 1451 (w), 1423 (w), 1366 (m), 1306 (w), 1203 (w), 1087 (w), 1064 (w), 1031 (w), 983 (w), 921 (w), 888 (w), 868 (m), 824 (w), 735 (w), 690 (m), 587 (w).

**HRMS** (EI+):  $m/z$  calc. for  $C_{11}H_{15}O_2N$ : 193.1104  $[M]^+$ ; found: 193.1106.

*tert*-Butyldimethylsilyl-2,4-dimethyl-6-ethyl-phenylmethylene azinate (**86**)



5-ethyl-1,3-dimethyl-2-(nitromethyl)benzene (**27g**)

[M 193.25]

1.00 eq    0.279 mmol    54.0 mg

TBSCl [M 150.72]

1.05 eq    0.293 mmol    44.2 mg

triethylamine [M 101.19;  $\rho$  0.72]

1.05 eq    0.293 mmol    0.04 mL

Silyl nitronate **86** was prepared according to **GP1** from 5-ethyl-1,3-dimethyl-2-(nitromethyl)benzene (**27g**, 54.0 mg, 0.279 mmol, 1.00 eq), TBSCl (44.2 mg, 0.293 mmol, 1.05 eq) and triethylamine (0.04 mL, 0.293 mmol, 1.05 eq) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.0 mL). After filtration over kieselguhr and solvent evaporation under reduced pressure product **86** was obtained as colourless oil (83.6 mg, 0.272 mmol, 97%).

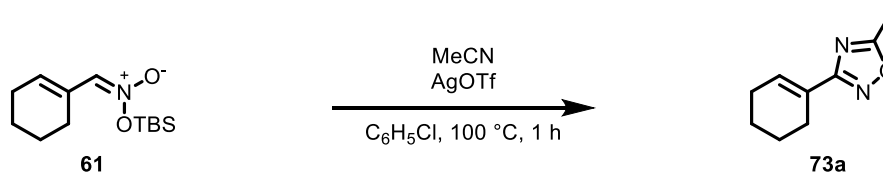
**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.07 (s, 1H,  $\text{CHNO}_2\text{TBS}$ ), 6.89 (s, 2H, 2x  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 2.56 (q,  $^3J$  = 7.6 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.29 (s, 6H, 2x  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}_3$ ), 1.19 (t,  $^3J$  = 7.6 Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.97 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.35 (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 145.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 137.8 (2C, 2x  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}_3$ ), 127.4 (2C, 2x  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CHNO}_2\text{TBS}$ ), 115.1 ( $\text{CHNO}_2\text{TBS}$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 26.1 (3C,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 20.1 (2C, 2x  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}_3$ ), 18.0 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 15.6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), -4.2 (2C,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

**IR** (neat): 2960 (w), 2930 (m), 2858 (w), 1602 (m), 1460 (w), 1441 (w), 1391 (w), 1377 (w), 1331 (w), 1252 (m), 1215 (w), 1183 (w), 1151 (w), 1109 (m), 1064 (w), 1036 (w), 1012 (w), 957 (w), 925 (m), 863 (w), 840 (w), 822 (w), 787 (s), 718 (w), 668 (w), 576 (w).

**HRMS** (ESI+):  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}_1\text{Si}_1\text{Na}_1$ : 330.1860  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 330.1857.

### 3-(Cyclohexen-1-yl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazole (73a)



silyl nitronate <b>61</b> [M 255.43]	1.00 eq	1.00 mmol	256 mg
acetonitrile [M 41.05; ρ 0.79]	30.0 eq	30.1 mmol	1.59 mL
silver triflate [M 259.94]	0.05 eq	0.05 mmol	13.1 mg

1,2,4-oxadiazole **73a** was prepared according to **GP3** from acetonitrile (1.59 mL, 30.1 mmol, 30.0 eq), AgOTf (13.1 mg, 5.0 mol%) and silyl nitronate **61** (256 g, 1.00 mmol, 1.00 eq) in chlorobenzene (5.0 mL). After column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 10:1) product **73a** was obtained as yellow oil (118 mg, 0.717 mmol, 72%).

**TLC:**  $R_f$  = 0.61 (*n*-pentane:EtOAc; 5:1).

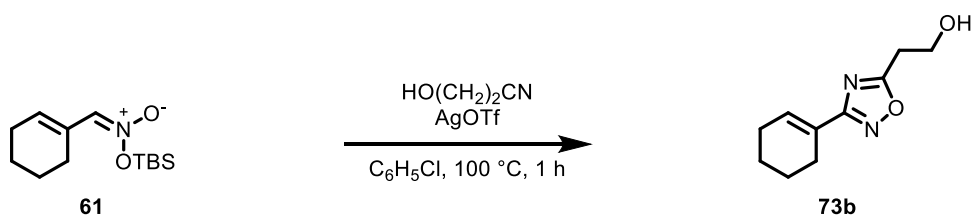
**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.89 (m, 1H, CH), 2.55 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.46-2.42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.26-2.22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.77-1.73 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.69-1.65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 175.4 (CN), 169.4 (CN), 134.3 (CH), 125.8 (CCH), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>), 21.9 (CH<sub>2</sub>), 12.4 (CH<sub>3</sub>).

**IR (neat):** 2931 (m), 2859 (w), 1736 (w), 1654 (w), 1593 (s), 1553 (w), 1491 (m), 1435 (w), 1409 (m), 1352 (w), 1326 (m), 1297 (w), 1264 (s), 1175 (w), 1139 (w), 1089 (w), 1075 (w), 1047 (w), 1027 (w), 966 (w), 922 (w), 895 (s), 860 (w), 841 (m), 803 (w), 750 (m), 724 (s), 684 (w), 539 (w), 474 (w), 453 (w).

**HRMS (EI+):**  $m/z$  calc. for C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>1</sub>N<sub>2</sub>: 164.0949 [M]<sup>+</sup>; found: 164.0954.

### 3-(Cyclohexen-1-yl)-5-(ethan-1-ol)-1,2,4-oxadiazole (73b)



silyl nitronate <b>61</b> [M 255.43]	1.00 eq	1.00 mmol	256 mg
3-hydroxypropionitrile [M 71.08; p 1.04]	3.00 eq	3.00 mmol	0.21 mL
silver triflate [M 259.94]	0.05 eq	0.05 mmol	13.1 mg

1,2,4-oxadiazole **73b** was prepared according to **GP3** from 3-hydroxypropionitrile (0.21 mL, 3.00 mmol, 3.00 eq), AgOTf (13.1 mg, 5.0 mol%) and silyl nitronate **61** (256 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq) in chlorobenzene (5.0 mL). After column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 1:1) product **73b** was obtained as orange liquid (98.0 g, 0.503 mmol, 50%).

**TLC:**  $R_f = 0.40$  (*n*-pentane:EtOAc; 1:1).

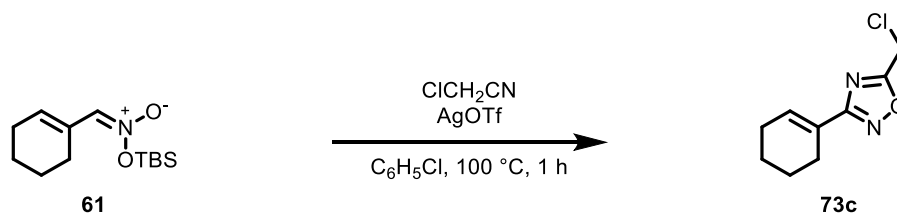
**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.93$  (m<sub>c</sub>, 1H, CH), 4.05 (t, <sup>3</sup>*J* = 5.7 Hz, 2H, OHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.09 (t, <sup>3</sup>*J* = 5.7 Hz, 2H, OHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.84 (s, br, 1H, OH), 2.47-2.43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.27-2.23 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.78-1.73 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.71-1.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 176.9$  (CN), 169.0 (CN), 134.9 (CH), 125.6 (CCH), 58.9 (CH<sub>2</sub>OH), 29.7 (CH<sub>2</sub>CN), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>), 21.9 (CH<sub>2</sub>).

**IR (neat):** 3396 (w), 2932 (m), 2886 (w), 2861 (w), 1735 (w), 1653 (w), 1584 (s), 1491 (m), 1432 (w), 1405 (m), 1354 (w), 1323 (s), 1297 (w), 1265 (w), 1241 (w), 1175 (w), 1140 (w), 1052 (s), 923 (w), 897 (m), 861 (w), 841 (w), 802 (w), 752 (s), 723 (w), 664 (w), 542 (w), 508 (w), 455 (w).

**HRMS (ESI+):** *m/z calc.* for C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>: 195.1129 [M+H]<sup>+</sup>; found: 195.1128.

### 3-(Cyclohexen-1-yl)-5-(chloromethyl)-1,2,4-oxadiazole (73c)



silyl nitronate <b>61</b> [M 255.43]	1.00 eq	1.00 mmol	256 mg
chloroacetonitrile [M 75.50; $\rho$ 1.19]	3.00 eq	3.00 mmol	0.20 mL
silver triflate [M 259.94]	0.05 eq	0.05 mmol	13.1 mg

1,2,4-oxadiazole **73c** was prepared according to **GP3** from chloroacetonitrile (0.20 mL, 3.00 mmol, 3.00 eq), AgOTf (13.1 mg, 5.0 mol%) and silyl nitronate **61** (256 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq) in chlorobenzene (5.0 mL). After column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 20:1) product **73c** was obtained as colourless oil (156 mg, 0.789 mmol, 79%).

**TLC:**  $R_f = 0.30$  (*n*-pentane:EtOAc; 20:1).

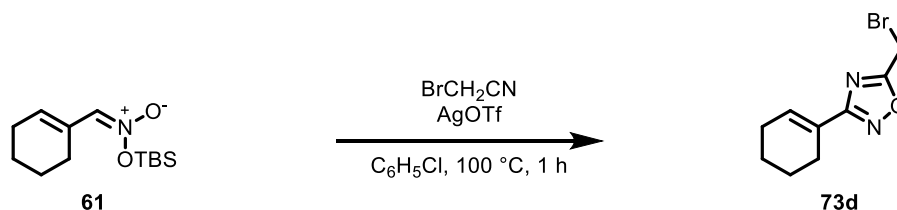
**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.96$  (m, 1H, CH), 4.45 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 2.49-2.43 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.29-2.23 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.81-1.65 (m, 4H, 2x  $\text{CH}_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.2$  (CN), 169.8 (CN), 135.5 (CH), 125.5 (CCH), 33.5 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.0 ( $\text{CH}_2$ ), 21.9 ( $\text{CH}_2$ ).

**IR (neat):** 3026 (w), 2933 (m), 2861 (w), 1681 (w), 1652 (m), 1592 (s), 1486 (s), 1449 (w), 1432 (m), 1403 (w), 1331 (m), 1309 (w), 1290 (m), 1265 (m), 1141 (w), 1085 (m), 1047 (w), 1016 (w), 976 (w), 922 (m), 888 (s), 860 (w), 841 (m), 756 (s), 715 (m), 640 (m), 540 (w), 454 (w).

**HRMS (EI+):**  $m/z$  calc. for  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_1\text{N}_2\text{Cl}_1$ : 198.0559  $[\text{M}]^+$ ; found: 198.0574.

### 3-(Cyclohexen-1-yl)-5-(bromomethyl)-1,2,4-oxadiazole (73d)



silyl nitronate <b>61</b> [M 255.43]	1.00 eq	1.00 mmol	256 mg
bromoacetonitrile [M 119.95; $\rho$ 1.72]	3.00 eq	3.00 mmol	0.22 mL
silver triflate [M 259.94]	0.05 eq	0.05 mmol	13.1 mg

1,2,4-oxadiazole **73d** was prepared according to **GP3** from bromoacetonitrile (0.22 mL, 3.00 mmol, 3.00 eq), AgOTf (13.1 mg, 5.0 mol%) and silyl nitronate **61** (256 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq) in chlorobenzene (5.0 mL). After column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 5:1) product **73d** was obtained as yellow oil (205 mg, 0.841 mmol, 84%).

**TLC:**  $R_f = 0.78$  (*n*-pentane:EtOAc; 5:1).

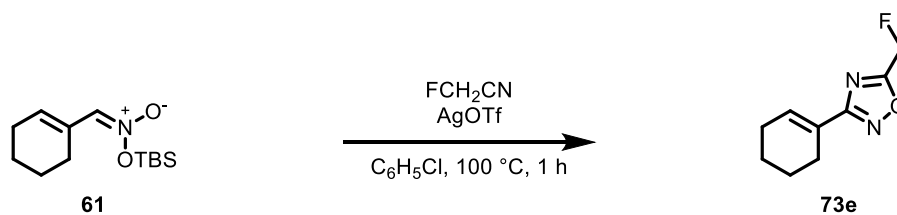
**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.95$  (m, 1H, CH), 4.46 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 2.47-2.43 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.28-2.23 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.78-1.73 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.70-1.66 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.4$  (CN), 169.8 (CN), 135.5 (CH), 125.4 (CCH), 25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.0 ( $\text{CH}_2$ ), 21.8 ( $\text{CH}_2$ ), 16.7 ( $\text{CH}_2\text{Br}$ ).

**IR (neat):** 3041 (w), 2931 (s), 2860 (w), 1652 (m), 1588 (s), 1551 (w), 1485 (s), 1449 (w), 1429 (m), 1402 (w), 1352 (w), 1329 (s), 1304 (w), 1287 (m), 1264 (w), 1217 (m), 1178 (w), 1138 (w), 1119 (w), 1083 (m), 1046 (w), 1013 (w), 976 (w), 923 (w), 902 (s), 861 (w), 841 (m), 803 (w), 766 (w), 750 (w), 732 (w), 696 (s), 591 (m), 539 (w), 471 (w), 453 (w).

**HRMS (EI+):**  $m/z$  calc. for  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_1\text{N}_2\text{Br}$ : 242.0055  $[\text{M}]^+$ ; found: 242.0044.

### 3-(Cyclohexen-1-yl)-5-(fluoromethyl)-1,2,4-oxadiazole (**73e**)



silyl nitronate <b>61</b> [M 255.43]	1.00 eq	1.00 mmol	256 mg
fluoroacetonitrile [M 59.02; $\rho$ 1.06]	3.00 eq	3.00 mmol	0.17 mL
silver triflate [M 259.94]	0.05 eq	0.05 mmol	13.1 mg

1,2,4-oxadiazole **73e** was prepared according to **GP3** from fluoroacetonitrile (0.17 mL, 3.00 mmol, 3.00 eq), AgOTf (13.1 mg, 5.0 mol%) and silyl nitronate **61** (256 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq) in chlorobenzene (5.0 mL). After column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 10:1) product **73e** was obtained as colourless liquid (151 mg, 0.830 mmol, 83%).

**TLC:**  $R_f = 0.70$  (*n*-pentane:EtOAc; 5:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.98 ( $m_C$ , 1H, CH), 5.53 (d,  $^1J_{\text{F-H}} = 46.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{F}$ ), 2.49-2.45 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.29-2.24 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.79-1.74 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.72-1.67 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 172.0 (d,  $^2J_{\text{F-C}} = 21$  Hz, CN), 169.6 (CN), 135.5 (CH), 125.4 (CCH), 74.5 (d,  $^1J_{\text{F-C}} = 175$  Hz,  $\text{CH}_2\text{F}$ ), 25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.1 ( $\text{CH}_2$ ), 21.9 ( $\text{CH}_2$ ).

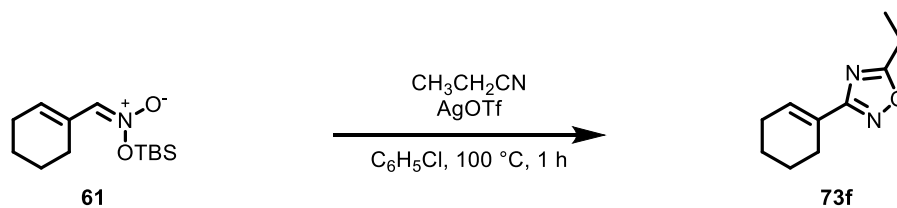
**$^{19}\text{F-NMR}$ :** (282 MHz,  $\text{CFCl}_3$  in  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  =  $-227.4$  (t,  $^1J_{\text{F-H}} = 46.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{F}$ ).

**IR** (neat): 2933 (m), 2861 (w), 1652 (m), 1600 (s), 1488 (s), 1452 (w), 1436 (w), 1407 (w), 1372 (w), 1327 (m), 1303 (w), 1287 (m), 1265 (w), 1225 (w), 1176 (w), 1140 (w), 1088 (w), 1055 (m), 1037 (w), 1014 (s), 923 (m), 892 (s), 861 (w), 841 (m), 786 (w), 749 (w), 721 (s), 710 (w), 660 (w), 542 (w), 454 (w).

**HRMS** (EI+):  $m/z$  calc. for  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_1\text{F}_1$ : 182.0855  $[\text{M}]^+$ ; found: 182.0843.



### 3-(Cyclohexen-1-yl)-5-ethyl-1,2,4-oxadiazole (73f)



silyl nitronate <b>61</b> [M 255.43]	1.00 eq	1.00 mmol	256 mg
propionitrile [M 55.08; $\rho$ 0.77]	3.00 eq	3.00 mmol	0.22 mL
silver triflate [M 259.94]	0.05 eq	0.05 mmol	13.1 mg

1,2,4-oxadiazole **73f** was prepared according to **GP3** from propionitrile (0.22 mL, 3.00 mmol, 3.00 eq), AgOTf (13.1 mg, 5.0 mol%) and silyl nitronate **61** (256 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq) in chlorobenzene (5.0 mL). After column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 20:1) product **73f** was obtained as yellow oil (136 mg, 0.763 mmol, 76%).

**TLC:**  $R_f$  = 0.40 (*n*-pentane:EtOAc; 20:1).

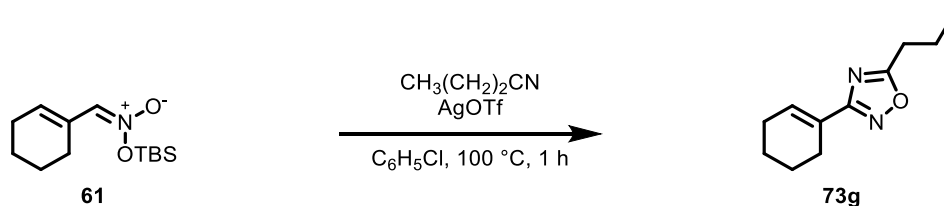
**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.91 ( $m_c$ , 1H, CH), 2.88 (q,  $^3J$  = 7.7 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.49-2.43 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.28-2.21 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.79-1.63 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.39 (t,  $^3J$  = 7.7 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 179.6 (CN), 169.3 (CN), 134.2 (CH), 126.0 (CCH), 25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), 22.0 ( $\text{CH}_2$ ), 20.3 ( $\text{CH}_2$ ), 11.0 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR** (neat): 2984 (w), 2932 (m), 2883 (w), 2860 (w), 1721 (w), 1654 (w), 1586 (s), 1491 (m), 1452 (w), 1434 (w), 1408 (m), 1354 (w), 1321 (s), 1297 (w), 1265 (w), 1240 (w), 1211 (w), 1139 (w), 1095 (w), 1064 (w), 1045 (w), 1005 (w), 966 (w), 922 (w), 896 (s), 860 (w), 840 (m), 800 (w), 749 (w), 721 (m), 652 (w), 540 (w), 454 (w).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_1\text{N}_2$ : 179.1179  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found: 179.1176.

### 3-(Cyclohexen-1-yl)-5-propyl-1,2,4-oxadiazole (73g)



silyl nitronate <b>61</b> [M 255.43]	1.00 eq	1.00 mmol	256 mg
butyronitrile [M 69.11; $\rho$ 0.79]	3.00 eq	3.00 mmol	0.26 mL
silver triflate [M 259.94]	0.05 eq	0.05 mmol	13.1 mg

1,2,4-oxadiazole **73g** was prepared according to **GP3** from butyronitrile (0.26 mL, 3.00 mmol, 3.00 eq),  $\text{AgOTf}$  (13.1 mg, 5.0 mol%) and silyl nitronate **61** (256 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq) in chlorobenzene (5.0 mL). After column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 20:1) product **73g** was obtained as yellow oil (152 mg, 0.792 mmol, 79%).

**TLC:**  $R_f$  = 0.44 (*n*-pentane:EtOAc; 20:1).

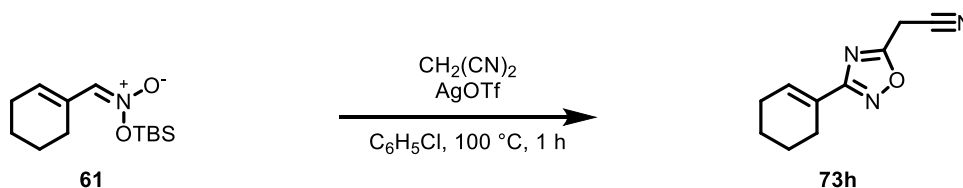
**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.91 (*m*, 1H, CH), 2.83 (t,  $^3J$  = 7.4 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.49-2.43 (*m*, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.28-2.21 (*m*, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.84 (p,  $^3J$  = 7.4 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.77-1.64 (*m*, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.02 (t, 3H,  $^3J$  = 7.4 Hz,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 178.7 (CN), 169.3 (CN), 134.2 (CH), 126.0 (CCH), 28.5 ( $\text{CH}_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), 22.0 ( $\text{CH}_2$ ), 20.4 ( $\text{CH}_2$ ), 13.8 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR (neat):** 2932 (s), 2876 (w), 2860 (w), 1654 (w), 1585 (s), 1553 (w), 1491 (m), 1452 (w), 1434 (w), 1406 (m), 1324 (s), 1296 (w), 1265 (w), 1199 (w), 1139 (w), 1099 (w), 1073 (w), 1043 (w), 1004 (w), 975 (w), 922 (w), 902 (m), 861 (w), 839 (s), 806 (w), 788 (w), 751 (m), 723 (w), 679 (w), 654 (w), 541 (w), 455 (w).

**HRMS (ESI+):**  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_1\text{N}_2$ : 193.1335  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found: 193.1332.

### 3-(Cyclohexen-1-yl)-5-(acetonitrile)-1,2,4-oxadiazole (73h)



silyl nitronate <b>61</b> [M 255.43]	1.00 eq	0.258 mmol	66.0 mg
malononitrile [M 66.06]	3.00 eq	0.775 mmol	51.2 mg
silver triflate [M 259.94]	0.05 eq	0.013 mmol	3.4 mg

1,2,4-oxadiazole **73h** was prepared according to **GP3** from malononitrile (51.2 mg, 0.775 mmol, 3.00 eq), AgOTf (3.4 mg, 5.0 mol%) and silyl nitronate **61** (66.0 mg, 0.258 mmol, 1.00 eq) in chlorobenzene (1.3 mL). After column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 5:1) product **73h** was obtained as brown solid (48.0 mg, 0.254 mmol, 98%).

**TLC:**  $R_f = 0.51$  (*n*-pentane:EtOAc; 5:1).

**m.p.:** 58 °C (EtOAc).

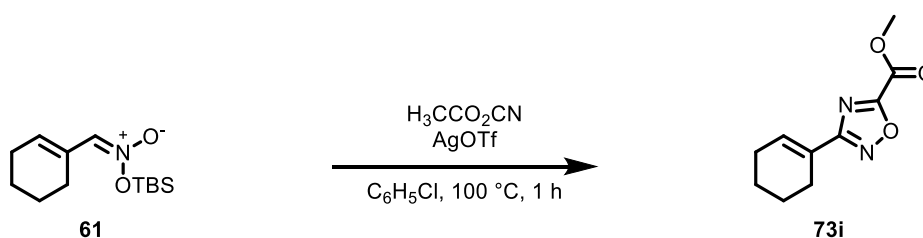
**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.99 (m, 1H, CH), 4.03 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.46-2.42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.29-2.25 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.79-1.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.72-1.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 169.9 (CN), 167.7 (CN), 136.2 (CH), 125.1 (CCH), 112.1 (CN), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 24.5 (CH<sub>2</sub>), 21.9 (CH<sub>2</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 17.1 (CH<sub>2</sub>CN).

**IR (neat):** 2930 (s), 2861 (w), 2265 (w), 1728 (w), 1651 (m), 1596 (s), 1489 (s), 1450 (w), 1435 (w), 1403 (s), 1355 (w), 1322 (m), 1297 (w), 1265 (w), 1241 (w), 1201 (w), 1139 (w), 1085 (m), 1047 (w), 1018 (w), 977 (w), 953 (w), 923 (m), 886 (s), 861 (w), 841 (m), 802 (w), 774 (w), 745 (w), 712 (m), 652 (w), 545 (w), 468 (w), 452 (w).

**HRMS (ESI-):**  $m/z$  calc. for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>1</sub>N<sub>3</sub>: 188.0818 [M-H]<sup>+</sup>; found: 188.0829.

Methyl-3-(cyclohexen-1-yl)-1,2,4-oxadiazole-5carboxylate (**73i**)



silyl nitronate <b>61</b> [M 255.43]	1.00 eq	1.00 mmol	256 mg
methyl cyanoformate [M 85.06; $\rho$ 1.07]	3.00 eq	3.00 mmol	0.24 mL
silver triflate [M 259.94]	0.05 eq	0.05 mmol	13.1 mg

1,2,4-oxadiazole **73i** was prepared according to **GP3** from methyl cyanoformate (0.24 mL, 3.00 mmol, 3.00 eq),  $\text{AgOTf}$  (13.1 mg, 5.0 mol%) and silyl nitronate **61** (256 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq) in chlorobenzene (5.0 mL). After column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 10:1) product **73i** was obtained as colourless solid (208 mg, 0.999 mmol, 99%).

**TLC:**  $R_f = 0.51$  (*n*-pentane:EtOAc; 5:1).

**m.p.:**  $59\text{ }^\circ\text{C}$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

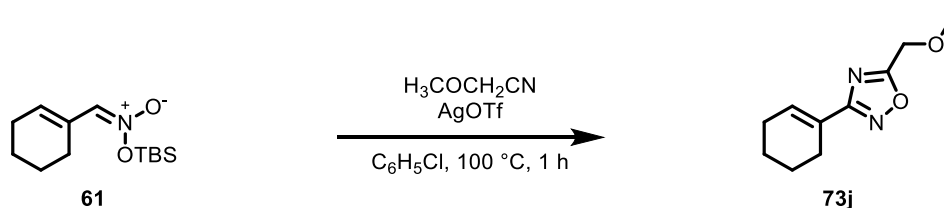
**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.07$  (m, 1H, CH), 4.06 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.50-2.47 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.29-2.25 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.79-1.75 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.71-1.67 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170.3$  (CN), 165.4 (CN), 155.0 (CO), 136.5 (CH), 125.1 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 54.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.0 ( $\text{CH}_2$ ), 21.8 ( $\text{CH}_2$ ).

**IR (neat):** 2932 (m), 2869 (w), 2826 (w), 1750 (s), 1648 (m), 1585 (w), 1475 (s), 1448 (w), 1427 (w), 1398 (w), 1301 (w), 1283 (s), 1266 (w), 1206 (m), 1166 (s), 1070 (w), 1045 (w), 1011 (s), 947 (w), 923 (w), 901 (m), 865 (w), 840 (m), 808 (s), 743 (w), 711 (s), 626 (m), 550 (w), 520 (w), 445 (w), 407 (w).

**HRMS (ESI+):**  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2\text{Na}_1$ : 231.0740  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 231.0740.

### 3-(Cyclohexen-1-yl)-5-(methoxymethyl)-1,2,4-oxadiazole (73j)



silyl nitronate <b>61</b> [M 255.43]	1.00 eq	1.00 mmol	256 mg
methoxyacetonitrile [M 71.08; $\rho$ 0.96]	3.00 eq	3.00 mmol	0.23 mL
silver triflate [M 259.94]	0.05 eq	0.05 mmol	13.1 mg

1,2,4-oxadiazole **73j** was prepared according to **GP3** from methoxyacetonitrile (0.23 mL, 3.00 mmol, 3.00 eq), AgOTf (13.1 mg, 5.0 mol%) and silyl nitronate **61** (256 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq) in chlorobenzene (5.0 mL). After column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 5:1) product **73j** was obtained as yellow liquid (128 mg, 0.659 mmol, 66%).

**TLC:**  $R_f$  = 0.50 (*n*-pentane:EtOAc; 5:1).

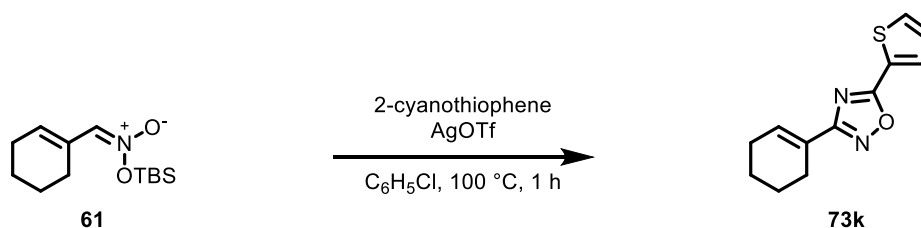
**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.97 (m<sub>c</sub>, 1H, CH), 4.65 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.50 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.48-2.45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.27-2.23 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.78-1.73 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.71-1.65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 174.8 (CN), 169.4 (CN), 134.9 (CH), 125.6 (CCH), 65.3 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 59.6 (OCH<sub>3</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>), 21.9 (CH<sub>2</sub>).

**IR** (neat): 2931 (m), 2860 (w), 2829 (w), 1653 (w), 1587 (m), 1488 (m), 1451 (w), 1436 (w), 1406 (w), 1353 (w), 1326 (m), 1291 (w), 1264 (w), 1194 (m), 1113 (s), 1048 (w), 1020 (w), 970 (w), 921 (m), 892 (m), 860 (w), 840 (m), 794 (w), 748 (w), 720 (m), 655 (w), 543 (w), 453 (w).

**HRMS** (ESI+):  $m/z$  calc. for C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>Na<sub>1</sub>: 217.0947 [M+Na]<sup>+</sup>; found: 217.0948.

3-(Cyclohexen-1-yl)-5-(thiophen-2-yl)-1,2,4-oxadiazole (**73k**)



silyl nitronate <b>61</b> [M 255.43]	1.00 eq	1.00 mmol	256 mg
2-cyanothiophene [M 109.15; $\rho$ 1.17]	3.00 eq	3.00 mmol	0.28 mL
silver triflate [M 259.94]	0.05 eq	0.05 mmol	13.1 mg

1,2,4-oxadiazole **73k** was prepared according to **GP3** from 2-cyanothiophene (0.28 mL, 3.00 mmol, 3.00 eq), AgOTf (13.1 g, 5.0 mol%) and silyl nitronate **61** (256 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq) in chlorobenzene (5.0 mL). After column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 10:1) product **73k** was obtained as colourless solid (191 mg, 0.822 mmol, 82%).

**TLC:**  $R_f$  = 0.76 (*n*-pentane:EtOAc; 5:1).

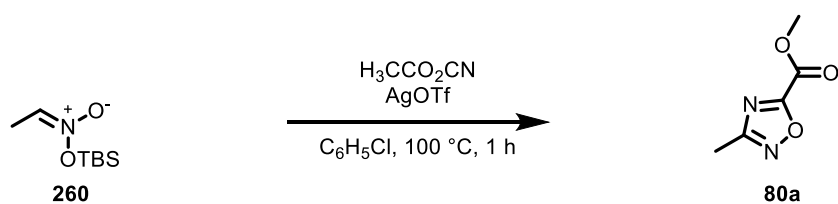
**m.p.:** 55 °C (EtOAc).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.88 (dd,  $J$  = 3.8, 1.1 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.61 (dd,  $J$  = 5.0, 1.1 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.19-7.18 (m, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.02 (m<sub>c</sub>, 1H, CH), 2.52-2.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.30-2.26 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.80-1.76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.73-1.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 170.3 (CN), 169.9 (CN), 134.9 (C<sub>Ar</sub>), 131.7 (CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (CH<sub>Ar</sub>), 126.3 (C<sub>Ar</sub>), 125.8 (C<sub>Ar</sub>), 54.1 (OCH<sub>3</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 21.9 (CH<sub>2</sub>).

**IR (neat):** 3104 (w), 2930 (m), 2859 (w), 1653 (w), 1593 (s), 1552 (w), 1502 (m), 1482 (w), 1449 (w), 1419 (m), 1400 (w), 1326 (s), 1289 (w), 1265 (w), 1233 (w), 1214 (w), 1139 (w), 1113 (w), 1096 (m), 1079 (w), 1027 (w), 976 (w), 941 (w), 922 (w), 893 (w), 854 (m), 840 (w), 803 (w), 753 (m), 711 (s), 659 (w), 568 (w), 546 (w), 483 (w), 451 (w).

**HRMS (EI+):**  $m/z$  calc. for C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>S<sub>1</sub>: 232.0670 [M]<sup>+</sup>; found: 232.0676.

Methyl 3-methyl-1,2,4-oxadiazole-5-carboxylate (**80a**)


silyl nitronate <b>260</b> [M 189.33]	1.00 eq	1.59 mmol	300 mg
methyl cyanoformate [M 85.06; $\rho$ 1.07]	3.00 eq	4.75 mmol	0.39 mL
silver triflate [M 259.94]	0.05 eq	0.08 mmol	20.8 mg

1,2,4-oxadiazole **80a** was prepared according to **GP3** from methyl cyanoformate (0.39 mL, 4.75 mmol, 3.00 eq), AgOTf (20.8 mg, 5.0 mol%) and silyl nitronate **260** (300 mg, 1.59 mmol, 1.00 eq) in chlorobenzene (5.0 mL). After column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 10:1) product **80a** was obtained as colourless solid (57.0 mg, 0.399 mmol, 25%).

**TLC:**  $R_f = 0.34$  (*n*-pentane:EtOAc; 5:1).

**m.p.:** 60-61  $^\circ\text{C}$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

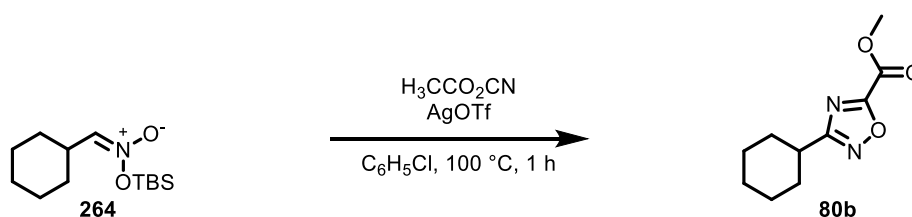
**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.06$  (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.51 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 168.6$  (CN), 166.3 (CN), 154.7 (CO), 54.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 11.8 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR** (neat): 2961 (w), 2925 (w), 2854 (w), 1755 (s), 1557 (w), 1514 (m), 1438 (m), 1394 (w), 1375 (w), 1336 (w), 1290 (s), 1210 (m), 1174 (w), 1126 (w), 1020 (m), 936 (w), 891 (w), 854 (w), 815 (s), 796 (w), 726 (w), 688 (w), 676 (s), 629 (m), 571 (w), 530 (w), 495 (w).

**HRMS** (ESI+):  $m/z$  calc. for  $\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_3\text{N}_2\text{Na}_1$ : 165.0271  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 165.0270.

Methyl 3-cyclohexyl-1,2,4-oxadiazole-5 carboxylate (**80b**)



silyl nitronate <b>264</b> [M 257.44]	1.00 eq	0.930 mmol	240 mg
methyl cyanoformate [M 85.06; $\rho$ 1.07]	3.00 eq	2.80 mmol	0.22 mL
silver triflate [M 259.94]	0.05 eq	0.05 mmol	13.1 mg

1,2,4-oxadiazole **80b** was prepared according to **GP3** from methyl cyanoformate (0.22 mL, 2.80 mmol, 3.00 eq), AgOTf (13.1 mg, 5.0 mol%) and silyl nitronate **264** (240 mg, 0.930 mmol, 1.00 eq) in chlorobenzene (5.0 mL). After column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 10:1) product **80b** was obtained as yellow oil (79.0 mg, 0.376 mmol, 40%).

**TLC:**  $R_f = 0.48$  (*n*-pentane:EtOAc; 5:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.06$  (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.91 (tt,  $^3J = 11.3$ ,  $^4J = 3.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCH}_2$ ), 2.07-2.01 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.87-1.82 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.75-1.56 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ), 1.47-1.26 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ).

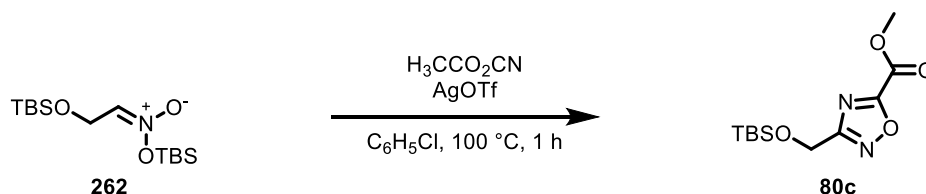
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 175.5$  (CN), 166.0 (CN), 154.9 (CO), 54.1 ( $\text{CH}_3$ ), 36.0 ( $\text{CH}_2$ ), 30.6 (2C, 2x  $\text{CH}_2$ ), 25.7 (CH), 25.7 (2C, 2x  $\text{CH}_2$ ).

**IR** (neat): 2931 (m), 2856 (w), 2601 (w), 2495 (w), 1755 (s), 1573 (m), 1493 (w), 1442 (m), 1396 (w), 1347 (w), 1305 (m), 1264 (w), 1206 (m), 1169 (s), 1073 (w), 1012 (m), 983 (w), 947 (w), 894 (w), 857 (w), 821 (m), 766 (w), 743 (w), 697 (w), 636 (m), 460 (w).

**HRMS** (ESI+):  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2\text{Na}_1$ : 233.0897  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 233.0897.



Methyl 3-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-1,2,4-oxadiazole-5 carboxylate (80c)



silyl nitronate <b>262</b> [M 319.59]	1.00 eq	1.25 mmol	400 mg
methyl cyanoformate [M 85.06; $\rho$ 1.07]	3.00 eq	3.75 mmol	0.30 mL
silver triflate [M 259.94]	0.05 eq	0.06 mmol	16.4 mg

1,2,4-oxadiazole **80c** was prepared according to **GP3** from methyl cyanoformate (0.30 mL, 3.75 mmol, 3.00 eq), AgOTf (16.4 mg, 5.0 mol%) and silyl nitronate **262** (400 mg, 1.25 mmol, 1.00 eq) in chlorobenzene (6.0 mL). After column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 10:1) product **80c** was obtained as yellow oil (128 mg, 0.471 mmol, 38%).

**TLC:**  $R_f = 0.46$  (*n*-pentane:EtOAc; 5:1).

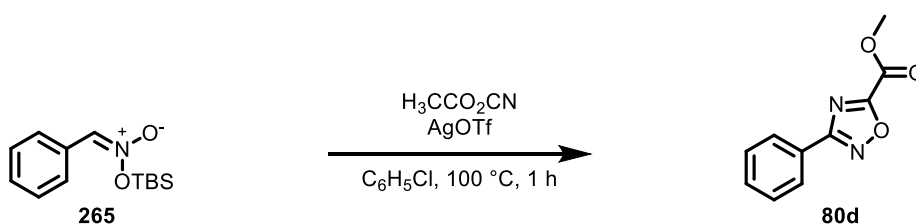
**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.88$  (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.07 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 0.92 (s, 9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.14 (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170.8$  (CN), 166.6 (CN), 154.6 (CO), 57.3 ( $\text{CH}_2$ ), 54.2 ( $\text{CH}_3$ ), 25.9 (2C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_2$ ), 18.5 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ),  $-5.2$  (3C,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ).

**IR** (neat): 2955 (w), 2931 (w), 2888 (w), 2858 (w), 1758 (m), 1574 (w), 1509 (w), 1462 (w), 1439 (w), 1390 (w), 1361 (w), 1316 (w), 1298 (w), 1255 (m), 1208 (m), 1170 (w), 1110 (m), 1027 (w), 1008 (w), 975 (w), 941 (w), 901 (w), 835 (s), 817 (w), 778 (m), 756 (w), 724 (w), 670 (m), 635 (w).

**HRMS** (ESI+):  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2\text{Si}_1\text{Na}_1$ : 295.1085  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 295.1085.

Methyl 3-phenyl-1,2,4-oxadiazole-5 carboxylate (**80d**)



silyl nitronate <b>265</b> [M 251.40]	1.00 eq	1.19 mmol	300 mg
methyl cyanoformate [M 85.06; $\rho$ 1.07]	3.00 eq	3.58 mmol	0.29 mL
silver triflate [M 259.94]	0.05 eq	0.06 mmol	15.6 mg

1,2,4-oxadiazole **80d** was prepared according to **GP3** from methyl cyanoformate (0.29 mL, 3.58 mmol, 3.00 eq), AgOTf (15.6 mg, 5.0 mol%) and silyl nitronate **265** (300 mg, 1.19 mmol, 1.00 eq) in chlorobenzene (5.0 mL). After column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 10:1) product **80d** was obtained as colourless solid (201 mg, 0.921 mmol, 77%).

**TLC:**  $R_f = 0.38$  (*n*-pentane:EtOAc; 10:1).

**m.p.:**  $106\text{ }^\circ\text{C}$  (EtOAc).

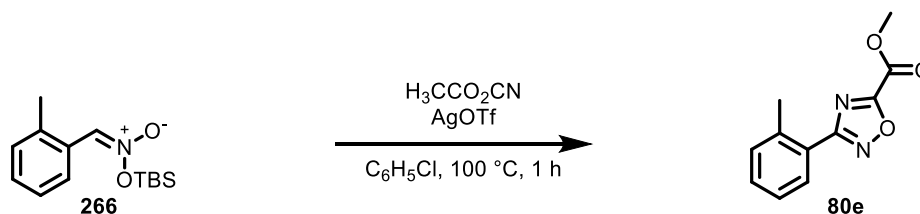
**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.17\text{--}8.13$  (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $7.58\text{--}7.47$  (m, 3H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 4.11 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 169.7$  (CN), 166.5 (CN), 154.8 (CO), 132.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.2 (2C, 2x  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 (2C, 2x  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.8 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 54.3 ( $\text{OCH}_3$ ).

**IR (neat):** 3067 (w), 2997 (w), 2950 (w), 2854 (w), 1744 (s), 1592 (w), 1563 (m), 1519 (w), 1468 (m), 1444 (s), 1365 (w), 1322 (s), 1299 (w), 1284 (w), 1203 (m), 1172 (s), 1110 (w), 1073 (w), 1012 (m), 963 (w), 946 (w), 919 (m), 819 (m), 796 (w), 784 (w), 713 (s), 695 (w), 617 (w), 545 (w), 497 (w), 417 (w).

**HRMS (ESI+):**  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3\text{N}_2\text{Na}_1$ : 227.0427  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 241.0427.

Methyl 3-(2-methyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazole-5 carboxylate (**80e**)



silyl nitronate <b>266</b> [M 265.43]	1.00 eq	0.603 mmol	160 mg
methyl cyanoformate [M 85.06; $\rho$ 1.07]	3.00 eq	1.81 mmol	0.15 mL
silver triflate [M 259.94]	0.05 eq	0.03 mmol	7.9 mg

1,2,4-oxadiazole **80e** was prepared according to **GP3** from methyl cyanoformate (0.15 mL, 1.81 mmol, 3.00 eq), AgOTf (7.9 mg, 5.0 mol%) and silyl nitronate **266** (160 mg, 0.603 mmol, 1.00 eq) in chlorobenzene (3.0 mL). After column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 10:1) product **80e** was obtained as white solid (106 mg, 0.487 mmol, 80%).

**TLC:**  $R_f = 0.55$  (*n*-pentane:EtOAc; 5:1).

**m.p.:** 83-84  $^\circ\text{C}$  (EtOAc).

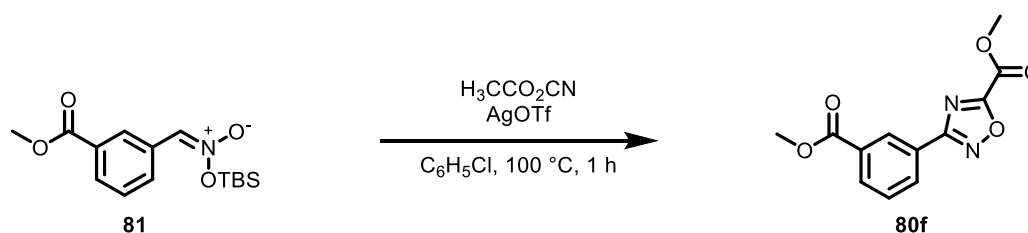
**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.07\text{--}8.05$  (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.45-7.40 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.37-7.31 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 4.11 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.66 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170.2$  (CN), 165.6 (CN), 154.9 (CO), 138.7 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 131.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.0 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 54.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 22.3 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR** (neat): 3026 (w), 2965 (w), 2926 (w), 2854 (w), 1742 (s), 1588 (w), 1565 (m), 1503 (w), 1478 (w), 1450 (m), 1419 (w), 1385 (w), 1352 (w), 1309 (s), 1272 (m), 1209 (s), 1177 (m), 1141 (w), 1080 (w), 1055 (w), 1035 (w), 1014 (w), 957 (w), 935 (w), 901 (m), 817 (m), 798 (w), 782 (w), 733 (s), 702 (w), 667 (w), 622 (w), 557 (w), 517 (w), 449 (w), 416 (w).

**HRMS** (ESI+):  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_2\text{Na}_1$ : 241.0584  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 241.0584.

Methyl 3-(3-methylcarboxyphenyl)-1,2,4-oxadiazole-5 carboxylate (**80f**)



silyl nitronate <b>81</b> [M 309.14]	1.00 eq	0.734 mmol	227 mg
methyl cyanofornate [M 85.06; $\rho$ 1.07]	3.00 eq	2.20 mmol	0.18 mL
silver triflate [M 259.94]	0.05 eq	0.037 mmol	9.6 mg

1,2,4-oxadiazole **80f** was prepared according to **GP3** from methyl cyanofornate (0.18 mL, 2.20 mmol, 3.00 eq), AgOTf (9.6 mg, 5.0 mol%) and silyl nitronate **81** (227 mg, 0.734 mmol, 1.00 eq) in chlorobenzene (3.0 mL). After column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 5:1) product **80f** was obtained as yellow solid (95.0 mg, 0.383 mmol, 52%).

**TLC:**  $R_f = 0.50$  (*n*-pentane:EtOAc; 5:1).

**m.p.:**  $115\text{ }^\circ\text{C}$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

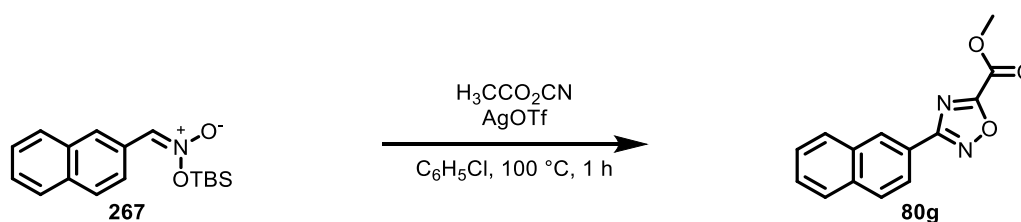
**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.82\text{--}8.80$  (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.34 (dt,  $^3J = 7.9$ ,  $^4J = 1.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.22 (dt,  $^3J = 7.9$ ,  $^4J = 1.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.61 (t,  $^3J = 7.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 4.12 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 169.0$  (CN), 166.7 (CO), 166.2 (CN), 154.6 (CO), 133.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.4 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 129.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.2 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 54.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 52.5 ( $\text{OCH}_3$ ).

**IR** (neat): 3011 (w), 2960 (w), 1754 (m), 1716 (s), 1601 (w), 1573 (w), 1511 (w), 1479 (w), 1435 (m), 1406 (m), 1358 (w), 1294 (s), 1249 (m), 1214 (m), 1171 (w), 1131 (w), 1090 (w), 1076 (m), 1017 (m), 984 (w), 957 (w), 934 (w), 910 (m), 832 (w), 813 (m), 769 (w), 721 (s), 684 (w), 657 (w), 629 (w), 543 (w), 493 (w), 458 (w).

**HRMS** (ESI+):  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_5\text{N}_2\text{Na}_1$ : 285.0482  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 285.0483.

Methyl 3-naphthyl-1,2,4-oxadiazole-5 carboxylate (**80g**)



silyl nitronate <b>267</b> [M 301.46]	1.00 eq	0.249 mmol	75.0 mg
methyl cyanoformate [M 85.06; $\rho$ 1.07]	3.00 eq	0.746 mmol	0.06 mL
silver triflate [M 259.94]	0.05 eq	0.012 mmol	3.3 mg

1,2,4-oxadiazole **80g** was prepared according to **GP3** from methyl cyanoformate (0.06 mL, 0.746 mmol, 3.00 eq), AgOTf (3.3 mg, 5.0 mol%) and silyl nitronate **267** (75.0 mg, 0.249 mmol, 1.00 eq) in chlorobenzene (1.5 mL). After column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 5:1) product **80g** was obtained as yellow solid (34.0 mg, 0.135 mmol, 54%).

**TLC:**  $R_f$  = 0.51 (*n*-pentane:EtOAc; 9:1).

**m.p.:** 95 °C (CHCl<sub>3</sub>).

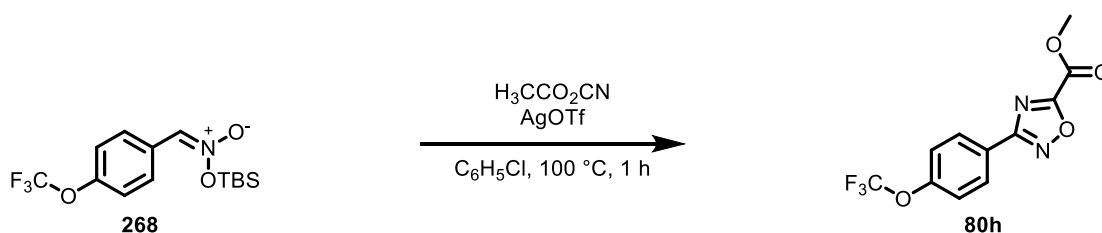
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.73 (s, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 8.21-8.17 (m, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.98-7.95 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.92-7.89 (m, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.62-7.53 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 4.14 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 169.7 (CN), 166.5 (CN), 154.7 (CO), 135.0 (C<sub>quart</sub>), 133.1 (C<sub>quart</sub>), 129.1 (CH<sub>Ar</sub>), 129.1 (CH<sub>Ar</sub>), 128.7 (CH<sub>Ar</sub>), 128.1 (CH<sub>Ar</sub>), 128.0 (CH<sub>Ar</sub>), 127.1 (CH<sub>Ar</sub>), 123.7 (CH<sub>Ar</sub>), 122.9 (C<sub>quart</sub>), 54.3 (OCH<sub>3</sub>).

**IR (neat):** 3050 (w), 2953 (w), 2849 (w), 1743 (s), 1630 (w), 1602 (w), 1583 (w), 1567 (w), 1528 (w), 1499 (m), 1454 (w), 1435 (m), 1376 (w), 1360 (w), 1343 (w), 1309 (w), 1289 (m), 1206 (s), 1171 (m), 1122 (w), 1092 (w), 1019 (m), 976 (w), 941 (w), 911 (m), 868 (w), 829 (m), 811 (w), 790 (w), 761 (s), 729 (w), 687 (w), 637 (w), 618 (m), 596 (w), 562 (w), 536 (w), 476 (s), 456 (w), 443 (w).

**HRMS (EI+):**  $m/z$  calc. for C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>: 254.0691 [M]<sup>+</sup>; found: 254.0690.

Methyl 3-(4-trifluoromethoxy)phenyl-1,2,4-oxadiazole-5 carboxylate (**80h**)



silyl nitronate <b>268</b> [M 335.40]	1.00 eq	0.477 mmol	160 mg
methyl cyanoformate [M 85.06; $\rho$ 1.07]	3.00 eq	1.43 mmol	0.11 mL
silver triflate [M 259.94]	0.05 eq	0.024 mmol	6.3 mg

1,2,4-oxadiazole **80h** was prepared according to **GP3** from methyl cyanoformate (0.11 mL, 0.477 mmol, 3.00 eq), AgOTf (6.3 mg, 5.0 mol%) and silyl nitronate **268** (160 mg, 0.477 mmol, 1.00 eq) in chlorobenzene (3.0 mL). After column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 5:1) product **80h** was obtained as yellow solid (108 mg, 0.375 mmol, 79%).

**TLC:**  $R_f = 0.51$  (*n*-pentane:EtOAc; 5:1).

**m.p.:**  $58\text{ }^\circ\text{C}$  (EtOAc).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.22\text{--}8.19$  (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $7.37\text{--}7.34$  (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $4.12$  (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

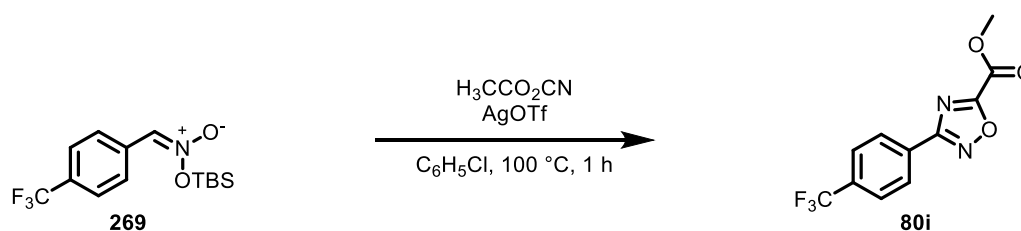
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 168.5$  (CN),  $166.6$  (CN),  $154.5$  (CO),  $151.8$  ( $\text{COCF}_3$ ),  $129.5$  (2C,  $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $124.1$  (CCN),  $121.4$  (2C,  $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $120.3$  (q,  $J = 258.7$  Hz,  $\text{CF}_3$ ),  $54.2$  ( $\text{OCH}_3$ ).

**$^{19}\text{F-NMR}$ :** (282 MHz,  $\text{CFCl}_3$  in  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -58.2$  ( $\text{OCF}_3$ ).

**IR** (neat):  $2961$  (w),  $2852$  (w),  $1774$  (w),  $1754$  (m),  $1611$  (w),  $1468$  (m),  $1439$  (w),  $1419$  (w),  $1348$  (w),  $1206$  (w),  $1156$  (s),  $1109$  (w),  $1015$  (m),  $954$  (w),  $914$  (w),  $860$  (m),  $811$  (m),  $750$  (w),  $714$  (m),  $662$  (w),  $631$  (w),  $548$  (w),  $522$  (w),  $459$  (w),  $428$  (m).

**HRMS** (EI+):  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{O}_4\text{N}_2\text{F}_3$ : 288.0357 [ $\text{M}]^+$ ; found: 288.0359.

Methyl 3-(4-trifluoromethyl)phenyl-1,2,4-oxadiazole-5 carboxylate (**80i**)



silyl nitronate <b>269</b> [M 319.12]	1.00 eq	0.423 mmol	135 mg
methyl cyanoformate [M 85.06; $\rho$ 1.07]	3.00 eq	1.27 mmol	0.10 mL
silver triflate [M 259.94]	0.05 eq	0.021 mmol	5.5 mg

1,2,4-oxadiazole **80i** was prepared according to **GP3** from methyl cyanoformate (0.10 mL, 1.27 mmol, 3.00 eq), AgOTf (5.5 mg, 5.0 mol%) and silyl nitronate **269** (135 mg, 0.423 mmol, 1.00 eq) in chlorobenzene (2.3 mL). After column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 5:1) product **80i** was obtained as white solid (96.0 mg, 0.354 mmol, 84%).

**TLC:**  $R_f = 0.37$  (*n*-pentane:EtOAc; 5:1).

**m.p.:**  $98\text{ }^\circ\text{C}$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.31\text{--}8.28$  (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $7.79\text{--}7.77$  (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 4.13 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

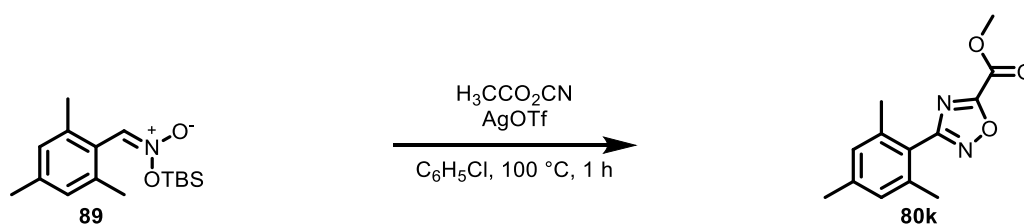
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 168.7$  (CN), 166.9 (CN), 154.6 (CO), 133.8 (q,  $^2J = 32.9$  Hz,  $\text{C}_{\text{ArCF}_3}$ ), 130.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 (2C, 2x  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.3 (q,  $^3J = 3.8$  Hz, 2C, 2x  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 123.8 (q,  $^1J = 271.8$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 54.6 ( $\text{OCH}_3$ ).

**$^{19}\text{F-NMR}$ :** (282 MHz,  $\text{CFCl}_3$  in  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -63.6$  ( $\text{CF}_3$ ).

**IR** (neat): 3093 (w), 2971 (w), 2855 (w), 1753 (m), 1558 (w), 1536 (w), 1472 (w), 1439 (w), 1417 (w), 1372 (w), 1321 (m), 1300 (w), 1284 (w), 1213 (w), 1155 (w), 1116 (s), 1063 (m), 1011 (m), 963 (w), 942 (w), 917 (w), 859 (m), 816 (m), 777 (w), 755 (w), 710 (m), 635 (w), 596 (w), 524 (w), 484 (w), 444 (m).

**HRMS** (ESI+):  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_3\text{N}_2\text{F}_3$ : 273.0475  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found: 273.0479.

2,4,6-Trimethyl phenyl-1,2,4-oxadiazole-5-carboxylate (**80k**)



silyl nitronate <b>89</b> [M 293.18]	1.00 eq	0.304 mmol	89.2 mg
methyl cyanoformate [M 85.06; $\rho$ 1.07]	3.00 eq	0.913 mmol	0.07 mL
silver triflate [M 259.94]	0.05 eq	0.015 mmol	4.0 mg

1,2,4-oxadiazole **80k** was prepared according to **GP3** from methyl cyanoformate (0.07 mL, 0.913 mmol, 3.00 eq), AgOTf (4.0 mg, 5.0 mol%) and silyl nitronate **89** (89.2 mg, 0.304 mmol, 1.00 eq) in chlorobenzene (2.5 mL). After column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 10:1) product **80k** was obtained as white solid (52.0 mg, 0.212 mmol, 69%).

**TLC:**  $R_f$  = 0.50 (*n*-pentane:EtOAc; 5:1).

**m.p.:** 77-78  $^\circ\text{C}$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.95 (s, 2H, 2x  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 4.10 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.18 (s, 6H, 2x  $\text{CH}_3$ ).

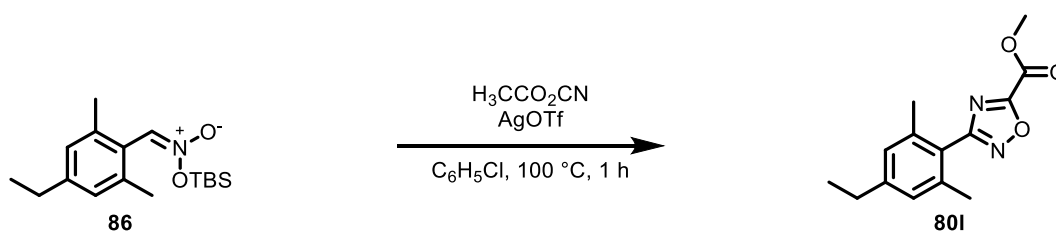
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.7 (CN), 166.3 (CN), 154.9 (CO), 140.5 ( $\text{CCH}_3$ ), 138.0 (2C, 2x  $\text{CCH}_3$ ), 128.8 (2C, 2x  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 122.7 (CCN), 54.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 21.4 ( $\text{CCH}_3$ ), 20.3 (2C, 2x  $\text{CCH}_3$ ).

**IR (neat):** 2964 (w), 2925 (w), 2855 (w), 1747 (s), 1613 (w), 1584 (w), 1562 (w), 1510 (w), 1442 (m), 1380 (w), 1340 (m), 1294 (s), 1213 (s), 1172 (m), 1079 (w), 1034 (w), 1014 (m), 969 (w), 943 (m), 899 (w), 877 (m), 847 (m), 815 (m), 762 (w), 719 (w), 630 (m), 612 (w), 578 (w), 546 (w), 512 (w), 493 (w).

**HRMS (ESI+):**  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2\text{Na}_1$ : 269.0897  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 269.0893.



2,6-Dimethyl-4-ethyl phenyl-1,2,4-oxadiazole-5-carboxylate (**80I**)



silyl nitronate <b>86</b> [M 307.51]	1.00 eq	0.261 mmol	80.2 mg
methyl cyanoformate [M 85.06; $\rho$ 1.07]	3.00 eq	0.782 mmol	0.06 mL
silver triflate [M 259.94]	0.05 eq	0.013 mmol	3.4 mg

1,2,4-oxadiazole **80I** was prepared according to **GP3** from methyl cyanoformate (0.06 mL, 0.782 mmol, 3.00 eq),  $\text{AgOTf}$  (3.4 mg, 5.0 mol%) and silyl nitronate **86** (80.2 mg, 0.261 mmol, 1.00 eq) in chlorobenzene (1.5 mL). After column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 10:1) product **80I** was obtained as white solid (47.0 mg, 0.182 mmol, 70%).

**TLC:**  $R_f = 0.54$  (*n*-pentane:EtOAc; 5:1).

**m.p.:**  $80\text{--}81^\circ\text{C}$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

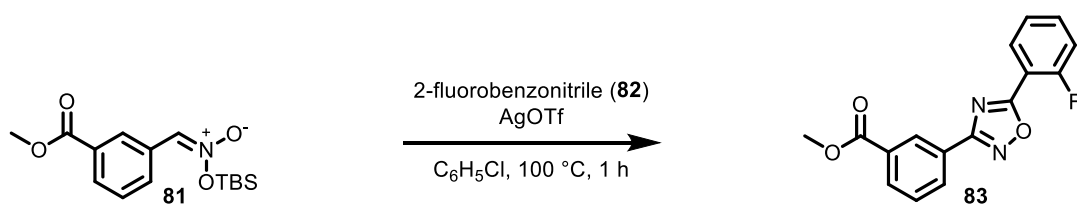
**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.97$  (s, 2H, 2x  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 4.10 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.62 (q,  $^3J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.19 (s, 6H, 2x  $\text{CH}_3$ ), 1.24 (t,  $^3J = 7.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 169.7$  (CN), 166.3 (CN), 154.9 (CO), 140.5 ( $\text{CCH}_2\text{CH}_3$ ), 138.0 (2C, 2x  $\text{CCH}_3$ ), 127.6 (2C, 2x  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 122.9 (CCN), 54.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 28.8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 20.4 (2C, 2x  $\text{CH}_3$ ), 15.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**IR (neat):** 2963 (m), 2931 (w), 2872 (w), 1753 (s), 1610 (w), 1565 (w), 1517 (w), 1462 (m), 1442 (w), 1378 (w), 1336 (w), 1286 (m), 1259 (w), 1207 (m), 1172 (m), 1083 (w), 1016 (s), 963 (w), 947 (w), 867 (m), 813 (s), 794 (w), 763 (w), 745 (w), 702 (w), 686 (w), 664 (w), 637 (w).

**HRMS (ESI+):**  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2\text{Na}_1$ : 283.1053  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 283.1057.

Methyl 3-(5-(2-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzoate (**86**)



silyl nitronate <b>81</b> [M 308.14]	1.00 eq	0.647 mmol	200 mg
2-fluorobenzonitrile ( <b>82</b> ) [M 121.11; $\rho$ 1.12]	3.00 eq	1.94 mmol	0.21 mL
silver triflate [M 259.94]	0.05 eq	0.032 mmol	8.5 mg

1,2,4-oxadiazole **83** was prepared according to **GP3** from 2-fluorobenzonitrile (0.21 mL, 1.94 mmol, 3.00 eq), AgOTf (8.5 mg, 5.0 mol%) and silyl nitronate **81** (200 mg, 0.647 mmol, 1.00 eq) in chlorobenzene (5.0 mL). After column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 15:1) product **83** was obtained as colourless solid (138 mg, 0.462 mmol, 71%).

**TLC:**  $R_f = 0.54$  (*n*-pentane:EtOAc; 5:1).

**m.p.:** 123-124 °C (EtOAc).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.85$  (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.39-8.37 (d,  $^3J = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.25-8.19 (t,  $^3J = 7.7$  Hz, 2H, 2x  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.60 (t,  $^3J = 7.6$  Hz, 2H, 2x  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.39-7.30 (q,  $^3J = 7.7$  Hz, 2H, 2x  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 3.98 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.1$  (d,  $J = 4.4$  Hz,  $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 168.1 (CN), 166.4 (CN), 159.8 (CO), 134.8 (d,  $J = 8.7$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.4 (d,  $J = 222.8$  Hz, CF), 128.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.3 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 124.9 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 124.8 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 117.3 (d,  $J = 20.8$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 112.8 (d,  $J = 11.4$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 52.5 ( $\text{OCH}_3$ ).

**$^{19}\text{F-NMR}$ :** (282 MHz,  $\text{CFCl}_3$  in  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -108.7$  (CF).

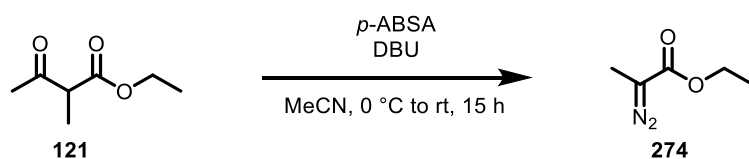
**IR** (neat): 3085 (w), 3039 (w), 2958 (w), 2845 (w), 2233 (w), 1721 (s), 1619 (m), 1599 (w), 1552 (w), 1520 (w), 1472 (w), 1433 (m), 1411 (w), 1371 (m), 1288 (s), 1262 (w), 1227 (w), 1197 (w), 1182 (w), 1142 (w), 1102 (m), 1084 (w), 1031 (w), 993 (w), 959 (m), 925 (w), 911 (w), 837 (w), 822 (m), 780 (w), 743 (s), 717 (m), 692 (w), 672 (w), 648 (w), 561 (w), 543 (w), 503 (w), 449 (m).

**HRMS** (ESI+):  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_1\text{O}_3\text{N}_2\text{Na}_1$ : 321.0646  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 321.0646.

The analytical data are in accordance with the literature.<sup>[178]</sup>

## B-V Synthesevorschriften zur Darstellung funktionalisierter Cyclooctine

### Ethyl 2-diazopropanoate (**274**)



ethyl 2-methylacetoacetate ( <b>121</b> ) [M 144.17; $\rho$ 1.02]	1.00 eq	31.9 mmol	4.76 mL
<i>p</i> -ABSA [M 240.24]	1.30 eq	41.5 mmol	9.98 g
DBU [M 152.24; $\rho$ 1.02]	1.30 eq	41.5 mmol	6.21 mL

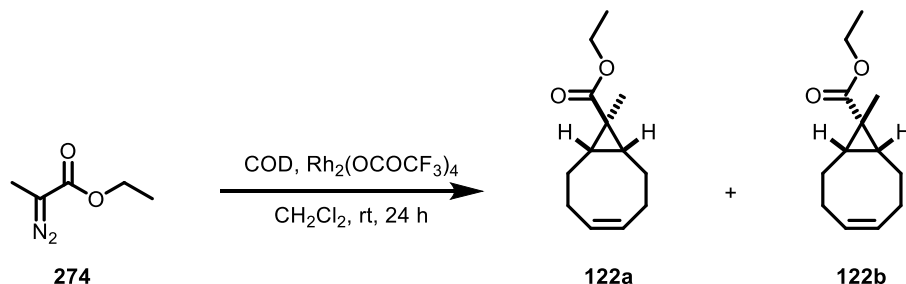
To a solution of ester **121** (4.76 mL, 31.9 mmol, 1.00 eq) and *p*-ABSA (9.98 g, 41.5 mmol, 1.30 eq) in CH<sub>3</sub>CN (60.0 mL) was added DBU (6.21 mL, 41.5 mmol, 1.30 eq) dropwise over a period of 30 min at 0 °C. The mixture was stirred 1 h at the same temperature and further 14 h at rt. Water (20.0 mL) and EtOAc (50.0 mL) were added, the layers were separated. The aq. layer was extracted with EtOAc (3x 25.0 mL) and the combined org. layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure (CAUTION; the product is volatile; 40 °C max 200 mbar). Column chromatography on silica gel (*n*-pentane:Et<sub>2</sub>O; 20:1) gave diazo compound **274** (3.36 g, 26.3 mmol, 82%) as yellow liquid.

**TLC:**  $R_f$  = 0.42 (*n*-pentane:Et<sub>2</sub>O; 8:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.22 (q, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.27 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

The analytical data is in agreement with the literature.<sup>[179]</sup>

(1 R,8 S,9 r, Z)-Ethyl bicyclo[6.1.0]non-4-ene-9-methylcarboxylate (**122a**) and  
(1 R,8 S,9 s, Z)-Ethyl bicyclo[6.1.0]non-4-ene-9-methylcarboxylate (**122b**)



diazo compound <b>274</b> [M 128.13]	1.00 eq	33.6 mmol	4.31 g
1,5-cyclooctadiene [M 108.18; $\rho$ 0.88]	3.00 eq	100 mmol	12.3 mL
rhodium (II) trifluoroacetate dimer [M 657.87]	0.003 eq	0.101 mmol	66.4 mg

To a solution of rhodium (II) trifluoroacetate dimer (0.101 mmol, 66.4 mg, 0.3 mol%) and COD (12.3 mL, 100 mmol, 3.00 eq) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50.0 mL) was added a solution of diazo compound **274** (4.31 g, 33.6 mmol, 1.00 eq) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10.0 mL) dropwise over a period of 2 h at rt. After stirring for 22 h the solvent was removed *in vacuo* and column chromatography on silica gel (*n*-pentane:MTBE; 30:1) gave compounds **122a** (2.89 g, 13.9 mmol, 41%) and **122b** (0.151 g, 0.726 mmol, 2%) as colourless oils.

*Analytical data for (1 R,8 S,9 r, Z)-Ethyl bicyclo[6.1.0]non-4-ene-9-methylcarboxylate (**122a**):*

**TLC:**  $R_f$  = 0.45 (*n*-pentane:MTBE; 20:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.61 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{olefine}}$ ), 4.08 (q,  $^3J$  = 7.1 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.40-2.34 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.13-2.06 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.96-1.89 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.66-1.59 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.57-1.54 (m, 2H,  $\text{HCCH}$ ), 1.23 (t,  $^3J$  = 7.1 Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.17 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 177.0 (CO), 129.3 (2C,  $\text{CH}_{\text{olefine}}$ ), 60.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 29.0 (2C,  $\text{CH}_2$ ), 27.3 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 24.9 (2C,  $\text{HCCH}$ ), 23.8 (2C,  $\text{CH}_2$ ), 14.4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 9.8 ( $\text{CH}_3$ ).

**HRMS (ESI+):**  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{H}$ : 209.1536  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found: 209.1538.

*Analytical data for (1 R,8 S,9 s, Z)-Ethyl bicyclo[6.1.0]non-4-ene-9-methylcarboxylate (**122b**):*

**TLC:**  $R_f$  = 0.41 (*n*-pentane:MTBE; 20:1).

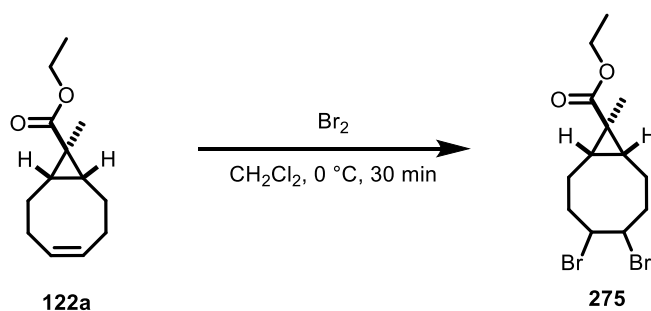
**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.58 (m<sub>c</sub>, 2H, CH<sub>olefine</sub>), 4.13 (q, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.48 (m<sub>c</sub>, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.16-2.09 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.05-1.99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.88-1.83 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.26 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.13-1.09 (m, 2H, HCCH).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 173.7 (CO), 129.5 (2C, CH<sub>olefine</sub>), 60.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 32.8 (2C, HCCH), 27.3 (2C, CH<sub>2</sub>), 26.6 (C<sub>quart</sub>), 24.0 (CH<sub>3</sub>), 23.6 (2C, CH<sub>2</sub>), 14.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI+):** *m/z calc.* for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>H: 209.1536 [M+H]<sup>+</sup>; found: 209.1537.

**IR (neat):** 2972 (w), 2935 (w), 2876 (w), 2255 (w), 1713 (m), 1462 (w), 1446 (w), 1385 (w), 1367 (w), 1328 (m), 1257 (w), 1234 (w), 1203 (m), 1175 (s), 1129 (s), 1095 (w), 1028 (w), 951 (w), 909 (m), 863 (w), 793 (w), 730 (s), 671 (w), 648 (w), 621 (w), 571 (w), 526 (w), 480 (w).

(1 R,8 S,9 r)-Ethyl bicyclo[6.1.0]non-4,5-dibromo-9-methylcarboxylate (**275**)



olefin <b>122a</b> [M 208.30]	1.00 eq	5.95 mmol	1.24 g
bromine [M 159.81; ρ 3.12]	1.20 eq	7.14 mmol	0.37 mL

To a solution of olefin **122a** (1.24 g, 5.95 mmol, 1.00 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12.0 mL) was added bromine (0.37 mL, 7.14 mmol, 1.20 eq) dropwise at 0 °C. The reaction mixture was quenched after 30 min with a 20% aq. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> solution (3.0 mL), extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x 10.0 mL) and the combined org. layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure to afford dibromide **275** (2.17 g, 5.89 mmol, 99%) as white solid.

**TLC:** R<sub>f</sub> = 0.47 (*n*-pentane:MTBE; 9:1).

**m.p.:** 87 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.81-4.80 (m, 2H, CHBr), 4.10 (q, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.79-2.73 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHBr), 2.69-2.63 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHBr), 2.32-2.25 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHBr), 2.19-2.14 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHBr), 1.92-1.87 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.85-1.80 (m, 1H,

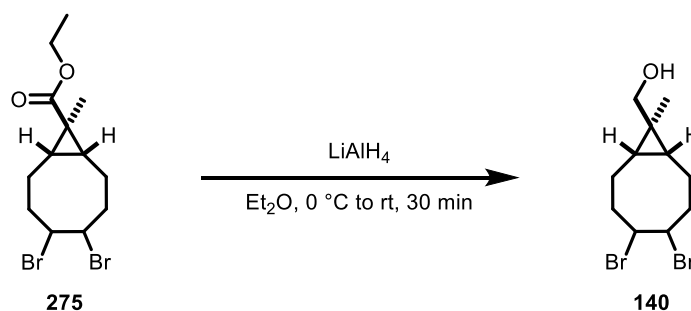
$CH_2$ ), 1.74-1.69 (m, 1H,  $CH_2$ ), 1.66-1.61 (m, 1H,  $CH_2$ ), 1.59-1.46 (m, 2H,  $HCCH$ ), 1.25 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ), 1.21 (s, 3H,  $CH_3$ ).

**$^{13}C$ -NMR:** (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 176.4$  (CO), 60.7 ( $CH_2CH_3$ ), 56.2 ( $CHBr$ ), 53.3 ( $CHBr$ ), 34.9 ( $CH_2CHBr$ ), 34.7 ( $CH_2CHBr$ ), 29.9 ( $CH_2$ ), 27.2 ( $CH_2$ ), 26.6 ( $C_{quart}$ ), 20.2 ( $HCCH$ ), 19.5 ( $HCCH$ ), 14.4 ( $CH_2CH_3$ ), 8.9 ( $CH_3$ ).

**IR** (neat): 2976 (w), 2930 (w), 1709 (s), 1447 (w), 1417 (w), 1366 (m), 1295 (w), 1269 (m), 1236 (m), 1197 (m), 1197 (m), 1180 (m), 1168 (m), 1151 (m), 1109 (m), 1081 (m), 1035 (w), 995 (m), 973 (w), 921 (m), 870 (m), 846 (w), 812 (w), 762 (m), 725 (w), 594 (s), 515 (m), 473 (w).

**HRMS** (ESI+):  $m/z$  calc. for  $C_{13}H_{20}Br_2O_2Na$ : 390.9701  $[M+Na]^+$ ; found: 390.9702.

(1 R,8 S,9 r)-4,5-Dibromo-9-methylbicyclo[6.1.0]non-9-methanol (**140**)



ester <b>275</b> [M 368.11]	1.00 eq	4.88 mmol	1.72 g
lithium aluminium hydride [M 37.95]	1.50 eq	7.32 mmol	0.278 g

To a suspension of lithium aluminium hydride (0.278 g, 7.32 mmol, 1.50 eq) in  $Et_2O$  (30.0 mL) was added a solution of ester **275** (1.72 g, 4.88 mmol, 1.00 eq) in  $Et_2O$  (30.0 mL) dropwise at 0 °C. The reaction mixture was warmed to rt, stirred for 30 min and afterwards quenched with water (5.0 mL) at 0 °C. The aq. layer was extracted with  $Et_2O$  (2x 20.0 mL) and the combined org. layers were dried over  $Na_2SO_4$ . The solvent was removed under reduced pressure affording alcohol **140** (1.49 g, 4.78 mmol, 98%) as colourless solid.

**TLC:**  $R_f = 0.75$  ( $n$ -pentane:EtOAc; 1:1).

**m.p.:** 65 °C ( $Et_2O$ ).

**$^1H$ -NMR:** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 4.82$ -4.80 (m, 2H,  $CHBr$ ), 3.36 (d,  $^2J = 1.3$  Hz, 2H,  $CH_2OH$ ), 2.75-2.60 (m, 2H,  $CH_2CHBr$ ), 2.30-2.10 (m, 2H,  $CH_2CHBr$ ), 1.92-1.77 (m, 2H,  $CH_2$ ),

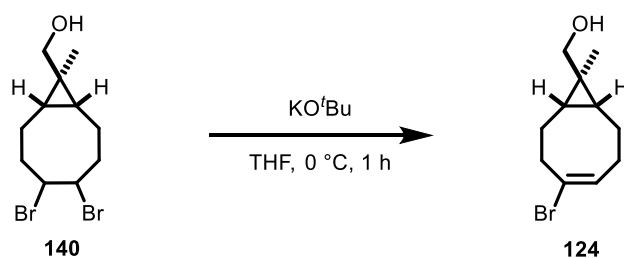
1.60-1.38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.31 (s, 1H, OH), 1.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.91-0.75 (m, 2H, HCCH).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 73.8 (CH<sub>2</sub>OH), 56.6 (CHBr), 54.1 (CHBr), 35.2 (CH<sub>2</sub>CHBr), 35.0 (CH<sub>2</sub>CHBr), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (C<sub>quart</sub>), 20.6 (HCCH), 19.8 (HCCH), 10.6 (CH<sub>3</sub>).

**IR** (neat): 3312 (br, w), 2917 (m), 2866 (w), 1462 (w), 1424 (w), 1260 (w), 1182 (w), 1079 (m), 1050 (m), 1028 (s), 1013 (s), 977 (m), 923 (w), 855 (w), 800 (w), 681 (s), 540 (m), 518 (m), 495 (m).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z calc.* for C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>BrO<sub>1</sub>: 245.0536 and 247.0516 [M+H]<sup>+</sup>; found: 245.0536 and 247.0516.

(1 R,8 S,9 r)-Ethyl bicyclo[6.1.0]non-4-bromo-4-en-9-methanol (**124**)



alcohol <b>140</b> [M 326.07]	1.00 eq	2.30 mmol	750 mg
potassium <i>tert</i> -butoxide [M 112.21]	2.20 eq	5.06 mmol	568 mg

To a solution of alcohol **140** (750 mg, 2.30 mmol, 1.00 eq) in THF (29.0 mL) was added potassium *tert*-butoxide (568 mg, 5.06 mmol, 2.20 eq) in one portion at 0 °C. The mixture was stirred 30 min at the same temperature, then quenched with water (10.0 mL). Afterwards the aq. layer was extracted with MTBE (2x 15.0 mL) and the combined org. layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Column chromatography on silica gel (*n*-pentane:MTBE; 2:1) afforded vinylbromide **124** (369 mg, 1.51 mmol, 65%) as yellow oil.

**TLC:** R<sub>f</sub> = 0.21 (*n*-pentane:MTBE; 2:1).

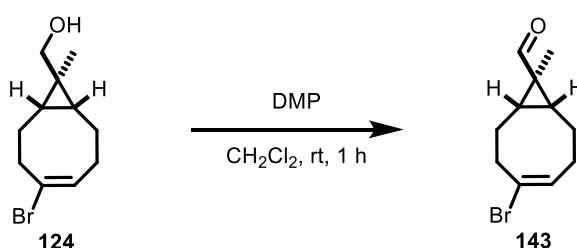
**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.08-6.05 (m, 1H, BrC=CH), 3.34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.94-2.88 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.51-2.45 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.38-2.32 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.13-2.03 (m, 3H, CH<sub>2</sub>), 1.96-1.89 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.64-1.53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.29 (s, 1H, OH), 1.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.84-0.71 (m, 2H, HCCH).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 131.1 (HC=CBr), 125.2 (HC=CBr), 73.8 (CH<sub>2</sub>OH), 38.1 (CH<sub>2</sub>CBr), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 24.5 (C<sub>quart</sub>), 23.5 (HCCH), 23.3 (HCCH), 23.2 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>), 11.4 (CH<sub>3</sub>).

**IR (neat):** 3327 (w, br), 2981 (w), 2914 (w), 2863 (w), 1737 (w), 1643 (w), 1476 (w), 1428 (w), 1385 (w), 1228 (w), 1137 (w), 1091 (w), 1025 (s), 1004 (w), 955 (w), 888 (w), 834 (w), 796 (m), 754 (m), 701 (m), 663 (m), 607 (w), 558 (w), 530 (w).

**HRMS (ESI+):**  $m/z$  calc. for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>OH: 165.1276 [M+H]<sup>+</sup>; found: 165.1274.

(1 R,8 S,9 r)-Ethyl bicyclo[6.1.0]non-4-bromo-4-en-9-carbaldehyde (**143**)



alcohol <b>124</b> [M 245.16]	1.00 eq	4.69 mmol	1.15 g
-------------------------------	---------	-----------	--------

DMP [M 424.14]	1.50 eq	7.03 mmol	2.98 g
----------------	---------	-----------	--------

To a solution of alcohol **124** (1.15 g, 4.69 mmol, 1.00 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20.0 mL) was added DMP (2.98 g, 7.03 mmol, 1.50 eq) in one portion at rt. After stirring for 1 h the reaction mixture was washed with aq. sat. NaHCO<sub>3</sub> (10.0 mL). The aq. layer was extracted with CHCl<sub>3</sub> (2x 15.0 mL) and the combined org. layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Column chromatography on silica gel (short column; *n*-pentane:MTBE; 5:1) afforded aldehyde **143** (1.06 g, 4.37 mmol, 93%) as colourless oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.57 (*n*-pentane:MTBE; 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.68 (s, 1H, CHO), 6.13-6.09 (m, 1H, BrC=CH), 2.99-2.94 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CBr), 2.57-2.52 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH), 2.45-2.38 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH), 2.19-2.10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.02-1.95 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CBr), 1.75-1.64 (m, 2H, HCCH), 1.61-1.47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

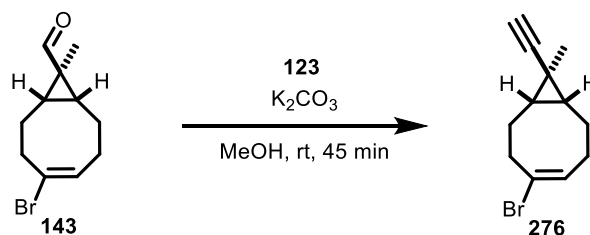
**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 203.2 (CO), 130.8 (BrC=CH), 124.8 (BrC=CH), 37.8 (CH<sub>2</sub>CBr), 34.5 (C<sub>quart</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (HCCH), 22.5 (HCCH), 7.4 (CCH<sub>3</sub>).



**IR** (neat): 2926 (w), 2725 (w), 1698 (s), 1643 (w), 1479 (w), 1434 (w), 1382 (w), 1319 (w), 1227 (w), 1174 (w), 1122 (w), 1092 (w), 1066 (w), 1026 (w), 974 (w), 941 (m), 892 (w), 830 (w), 752 (w), 704 (w), 622 (w), 586 (w), 545 (w), 494 (w).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z calc.* for C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>BrOH: 243.0382 and 245.0362 [M+H]<sup>+</sup>; found: 243.0379 and 245.0358.

(1 R,8 S,9 r)-Bicyclo[6.1.0]non-4-bromo-4-en-9-methylethynyl (**276**)



aldehyde <b>143</b> [M 243.14]	1.00 eq	2.38 mmol	0.580 g
--------------------------------	---------	-----------	---------

<i>Ohira-Bestmann</i> reagent <b>123</b> [M 192.11; $\rho$ 1.18]	1.50 eq	3.58 mmol	0.58 mL
--	---------	-----------	---------

potassium carbonate [M 138.21]	3.00 eq	7.15 mmol	0.989 g
--------------------------------	---------	-----------	---------

To a solution of aldehyde **143** (0.580 g, 2.38 mmol, 1.00 eq) in MeOH (24.0 mL) was added potassium carbonate (0.989 g, 7.15 mmol, 3.00 eq) in one portion and stirred for 15 min before *Ohira-Bestmann* reagent **123** (0.58 mL, 3.58 mmol, 1.50 eq) was added to the reaction mixture. After stirring for 45 min at rt aq. sat. NaHCO<sub>3</sub> (15.0 mL) was added. The aq. layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (4x 15.0 mL) and the combined org. layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Column chromatography on silica gel (*n*-pentane:Et<sub>2</sub>O; 100:1) afforded alkyne **276** (0.546 g, 2.28 mmol, 96%) as colourless liquid.

**TLC:**  $R_f$  = 0.55 (*n*-pentane:Et<sub>2</sub>O; 100:1).

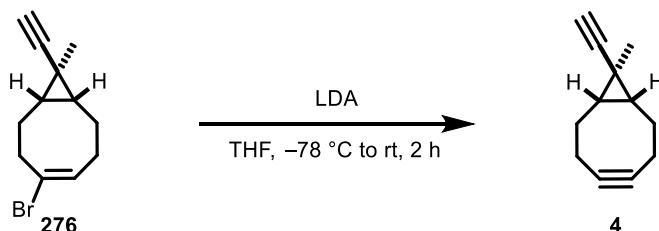
**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.08-6.15 (m, 1H, CH=CBr), 2.91-2.85 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.52-2.46 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.36-2.31 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.20-2.13 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.11-1.98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.84 (s, 1H, CH<sub>alkyne</sub>), 1.63-1.49 (m, 2H, HCCH), 1.37-1.31 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.28-1.19 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 130.9 (BrC=CH), 124.9 (BrC=CH), 92.8 (CCCH), 62.5 (CCCH), 37.8 (CH<sub>2</sub>CBr), 28.3 (HCCH), 28.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CBr), 27.3 (HCCH), 23.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 22.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 13.8 (CH<sub>3</sub>), 12.5 (C<sub>quart</sub>).

**IR** (neat): 3292 (w), 2990 (w), 2931 (w), 2866 (w), 2106 (w), 1643 (w), 1478 (w), 1436 (w), 1382 (w), 1336 (w), 1299 (w), 1248 (w), 1225 (w), 1182 (w), 1128 (w), 1091 (w), 1050 (w), 1024 (w), 996 (w), 932 (w), 890 (w), 834 (m), 792 (w), 751 (w), 730 (w), 703 (w), 639 (s), 598 (s), 569 (m), 533 (m), 473 (w), 439 (w), 408 (w).

**Elem. Anal.:** *calc.* for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>Br: C, 60.27; H, 6.32; found: C, 60.72; H, 6.69.

(1 R,8 S,9 r)-Bicyclo[6.1.0]-9-ethynyl-9-methyl (4)



vinyl bromide <b>276</b> [M 239.16]	1.00 eq	1.04 mmol	0.250 g
diisopropyl amine [M 101.19; ρ 0.72]	3.00 eq	3.14 mmol	0.44 mL
<i>n</i> -butyllithium [2.5 M in hexane]	3.00 eq	3.14 mmol	1.25 mL

To a solution of vinyl bromide **276** (0.250 g, 1.04 mmol, 1.00 eq) in THF (6.0 mL) was added a solution of diisopropyl amine (0.44 mL, 3.14 mmol, 3.00 eq) and *n*-butyllithium (2.5 M in hexane; 1.25 mL, 3.14 mmol, 3.00 eq) in THF (6.0 mL) dropwise at  $-78^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was stirred 1 h at the same temperature and an additional hour at rt. Water (3.0 mL) was added and the layers were separated. The aq. layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (2x 10.0 mL) and the combined org. layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Column chromatography on silica gel (*n*-pentane:Et<sub>2</sub>O; 100:1) afforded cyclooctyne **4** (0.137 g, 0.865 mmol, 82%) as colourless liquid.

**TLC:**  $R_f = 0.41$  (*n*-pentane:Et<sub>2</sub>O; 50:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.33-2.19 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 1.87 (s, 1H, CH<sub>alkyne</sub>), 1.50-1.37 (m, 2H, HCCH), 1.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

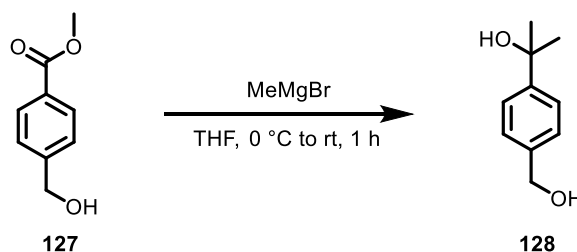
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 98.5 (2C, C<sub>octyne</sub>), 65.9 (C<sub>alkyne</sub>), 63.1 (CH<sub>alkyne</sub>), 29.9 (2C, HCCH), 28.7 (2C, CH<sub>2</sub>), 20.9 (2C, CH<sub>2</sub>), 15.6 (CH<sub>3</sub>), 13.5 (C<sub>quart</sub>).

**IR** (neat): 3291 (w), 2933 (w), 2916 (w), 2853 (w), 2104 (w), 1684 (w), 1442 (w), 1383 (w), 1311 (w), 1246 (w), 1218 (w), 1125 (w), 1044 (w), 984 (w), 954 (w), 917 (w),

900 (w), 804 (m), 751 (s), 663 (m), 640 (m), 606 (m), 587 (m), 547 (w), 526 (w), 512 (m).

**HRMS** (EI+):  $m/z$  calc. for  $C_{12}H_{15}$ : 159.1174  $[M+H]^+$ ; found: 159.1185.

2-(4-(Hydroxymethyl)phenyl)propan-2-ol (**128**)<sup>[102]</sup>



ester <b>127</b> [M 166.18]	1.00 eq	7.70 mmol	1.28 g
methylmagnesium bromide [3.0 M in Et <sub>2</sub> O]	3.50 eq	26.9 mmol	8.99 mL

To a solution of ester **127** (1.28 g, 7.70 mmol, 1.00 eq) in THF (50.0 mL) was added a solution of methylmagnesium bromide (3.0 M in Et<sub>2</sub>O, 8.99 mL, 26.9 mmol, 3.50 eq) at 0 °C. The mixture was stirred 15 min at the same temperature and afterwards 1 h at rt. Sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (10.0 mL) was added and the layers were separated. The aq. layer was extracted with EtOAc (2x 10.0 mL) and the combined org. layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Column chromatography on silica gel (*n*-pentane:MTBE; 2:1) afforded diol **128** (1.27 g, 7.64 mmol, 99%) as pale yellow oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.05 (*n*-pentane:MTBE; 2:1).

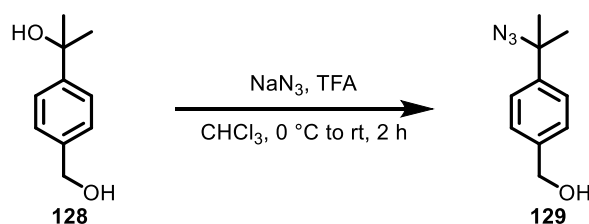
**m.p.:** 46-47 °C (CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.50-7.48 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.36-7.33 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 4.68 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 1.76 (s, 2H, 2x OH), 1.58 (s, 6H, 2x CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 148.8 (C<sub>Ar</sub>), 138.5 (C<sub>Ar</sub>), 127.1 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 124.8 (2C, CH<sub>Ar</sub>), 72.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH), 65.2 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (2C, CH<sub>3</sub>).

**IR** (neat): 3329 (br, m), 2974 (m), 2929 (w), 2871 (w), 1722 (m), 1511 (w), 1459 (w), 1410 (m), 1373 (m), 1362 (m), 1254 (s), 1168 (m), 1144 (m), 1114 (m), 1094 (m), 1042 (s), 1013 (s), 953 (s), 864 (m), 843 (m), 814 (m), 804 (m), 753 (m), 723 (w), 676 (m), 632 (w), 581 (m), 550 (m), 492 (w), 461 (w).

**HRMS** (ESI+):  $m/z$  calc. for  $C_{10}H_{14}O_2Na$ : 189.0890  $[M+Na]^+$ ; found: 189.0886.

(4-(2-Azidopropane-2-yl)phenyl)methanol (**129**)<sup>[102]</sup>


diol <b>128</b> [M 166.22]	1.00 eq	8.95 mmol	1.48 g
sodium azide [M 65.01]	2.50 eq	22.3 mmol	1.45 g
trifluoroacetic acid [M 114.02; p 1.48]	2.60 eq	23.2 mmol	1.79 mL

Diol **128** (1.48 g, 8.95 mmol, 1.00 eq) and sodium azide (1.45 g, 22.3 mmol, 2.50 eq) were suspended in  $\text{CHCl}_3$  (25.0 mL) and cooled to 0 °C upon which trifluoroacetic acid (1.79 mL, 23.2 mmol, 2.60 eq) was added dropwise over a period of 15 min. After the addition the mixture was warmed to rt and stirred for 2 h. The reaction was quenched with aq. sat.  $\text{NaHCO}_3$  (15.0 mL), the aq. layer was extracted with  $\text{CHCl}_3$  (2x 15.0 mL) and the combined org. layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Column chromatography on silica gel (*n*-pentane:MTBE; 2:1) afforded azide **129** (1.44 g, 7.53 mmol, 84%) as colourless oil.

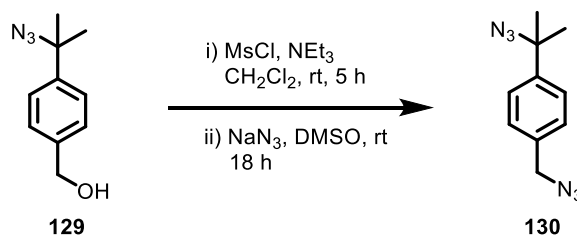
**TLC:**  $R_f = 0.38$  (*n*-pentane:MTBE; 2:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.46\text{--}7.43$  (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $7.39\text{--}7.36$  (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 4.70 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 1.64 (s, 6H, 2x  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 144.2$  ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ),  $140.2$  ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ),  $127.3$  (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $125.6$  (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $65.1$  ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ),  $63.8$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{N}_3$ ),  $28.5$  (2C,  $\text{CH}_3$ ).

**IR** (neat): 3334 (w, br), 2976 (m), 2930 (w), 2872 (w), 2101 (s), 1784 (w), 1512 (w), 1460 (w), 1411 (m), 1386 (w), 1365 (w), 1256 (m), 1147 (m), 1114 (w), 1096 (m), 1047 (w), 1013 (s), 959 (w), 819 (s), 722 (w), 694 (w), 676 (w), 626 (w), 564 (m).

**Elem. Anal.:** *calc.* for  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ : C, 62.81; H, 6.85; N, 21.97; *found*: C, 62.35; H, 7.01; N, 21.96.

1-(Azidomethyl)-4-(2-azidopropane-2-yl)benzene (**130**)<sup>[102]</sup>


alcohol <b>129</b> [M 191.23]	1.00 eq	1.59 mmol	303 mg
mesyl chloride [M 114.15; $\rho$ 1.48]	1.05 eq	1.66 mmol	0.13 mL
triethylamine [M 101.19; $\rho$ 0.72]	2.00 eq	3.17 mmol	0.45 mL
sodium azide [M 65.01]	2.00 eq	3.17 mmol	206 mg

Triethylamine (0.45 mL, 3.17 mmol, 2.00 eq) and alcohol **129** (303 mg, 1.59 mmol, 1.00 eq) were dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (14.0 mL). Mesyl chloride (0.13 mL, 1.66 mmol, 1.05 eq) was added dropwise at 0 °C and the reaction mixture was stirred 5 h at rt. The mixture was quenched by addition of water (3.0 mL) and sat. aq. NaCl (5.0 mL) and the aq. layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x 10.0 mL). The combined org. layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent was removed under reduced pressure. The remaining residue was dissolved in DMSO (8.0 mL) and sodium azide (206 mg, 3.17 mmol, 2.00 eq) was added in one portion. After stirring for 18 h at rt the mixture was washed with water (5.0 mL) and the layers separated. The aq. layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (2x 10.0 mL) and the combined org. layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Column chromatography on silica gel (*n*-pentane: $\text{Et}_2\text{O}$ ; 50:1) afforded *bis*-azide **130** (57.6 mg, 0.266 mmol, 17%) as colourless oil.

**TLC:**  $R_f = 0.71$  (*n*-pentane: $\text{Et}_2\text{O}$ ; 30:1).

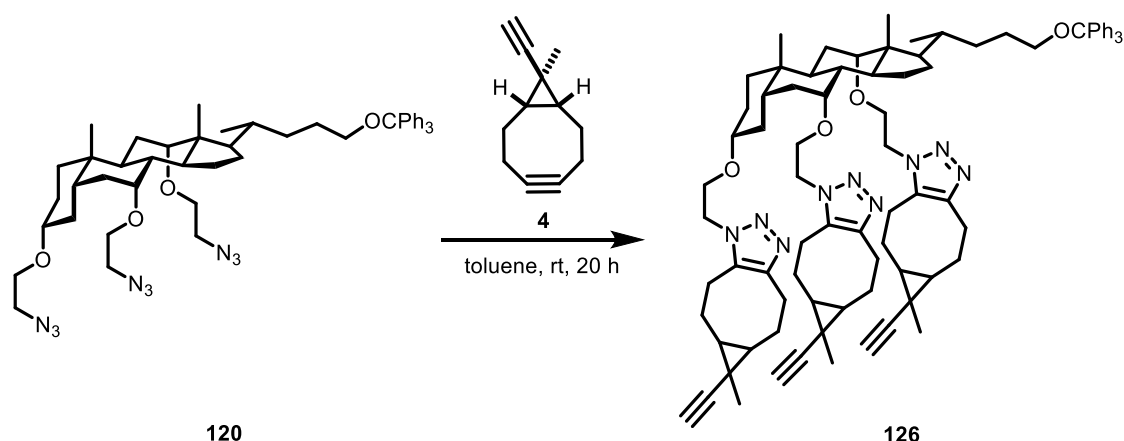
**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.46$  (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.32 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 4.35 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 1.64 (s, 6H, 2x  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 145.0$  ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 134.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.8 (2C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 63.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{N}_3$ ), 54.5 ( $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 28.5 (2C,  $\text{CH}_3$ ).

**IR (neat):** 3334 (w), 2979 (w), 2933 (w), 2875 (w), 2481 (w), 2092 (s), 1512 (w), 1447 (w), 1413 (w), 1388 (w), 1367 (w), 1343 (w), 1245 (s), 1188 (w), 1146 (m), 1118 (w), 1097 (m), 1019 (w), 925 (w), 882 (w), 846 (w), 819 (s), 801 (w), 721 (w), 702 (w), 669 (w), 620 (m), 561 (m).

**HRMS (EI+):**  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_6$ : 216.1124  $[\text{M}]^+$ ; found: 216.1123.

## Compound 126



triazide <b>120</b> [M 844.12]	1.00 eq	0.044 mmol	37.0 mg
cyclooctyne <b>4</b> [M 158.24]	6.00 eq	0.263 mmol	41.6 mg

Triazide **120** (37.0 mg, 0.044 mmol, 1.00 eq) was dissolved in toluene (2.0 mL) and a solution of cyclooctyne **4** (41.6 mg, 0.263 mmol, 6.00 eq) in toluene (0.5 mL) was added. The resulting solution was stirred 20 h at rt, after which the solvent was removed under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (CHCl<sub>3</sub>:MeOH; 30:1) afforded compound **126** (57.0 mg, 0.043 mmol, 99%) as colourless foam.

**TLC:**  $R_f = 0.11$  (EtOAc).

**m.p.:** 105 °C (CHCl<sub>3</sub>).

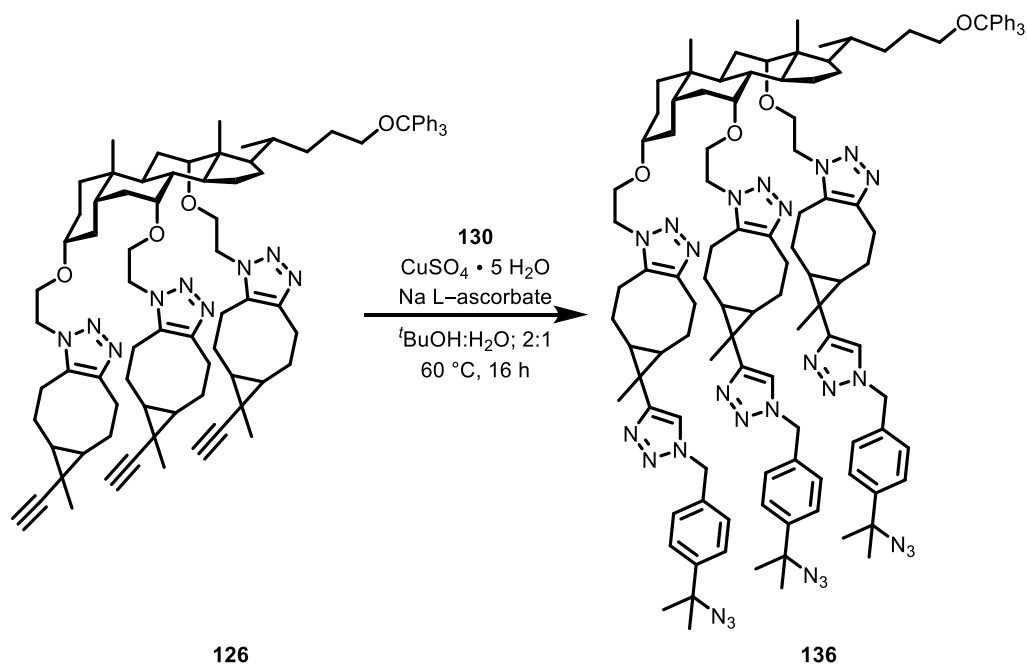
**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.45-7.43 (m, 6H, *CH<sub>Ar</sub>*), 7.31-7.28 (m, 6H, *CH<sub>Ar</sub>*), 7.24-7.21 (m, 3H, *CH<sub>Ar</sub>*), 4.44-4.33 (m, 6H), 3.97-3.81 (m, 4H), 3.63-3.45 (m, 2H), 3.24-3.22 (m, 1H), 3.15-2.73 (series of multipletts, 14H), 2.32-0.51 (series of multipletts, 65H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 144.5, 144.5, 144.5, 144.0, 143.9, 133.1, 128.7, 128.2, 127.7, 126.8, 126.8, 92.3, 92.3, 86.3, 67.2, 66.9, 63.9, 63.9, 62.8, 62.8, 62.8, 62.5, 48.2, 48.0, 47.8, 47.0, 47.0, 46.3, 46.2, 46.2, 42.7, 42.7, 41.6, 39.4, 35.6, 35.5, 34.9, 34.8, 34.8, 32.3, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.3, 28.6, 28.5, 28.2, 28.2, 27.7, 27.2, 25.3, 25.2, 25.0, 22.9, 22.8, 22.7, 22.7, 22.6, 22.6, 22.6, 22.2, 22.2, 21.9, 20.8, 17.5, 13.7, 13.7, 13.7, 13.7, 13.6, 13.6, 13.6, 12.9, 12.7, 12.7, 12.5, 12.5, 12.4, 12.4, 12.4.

**IR** (neat): 3290 (w), 2922 (s), 2854 (w), 2105 (w), 1447 (m), 1378 (w), 1312 (w), 1220 (w), 1155 (w), 1106 (s), 975 (w), 923 (w), 801 (w), 749 (s), 705 (m), 632 (m), 601 (w), 519 (w), 498 (w).

**HRMS** (ESI+):  $m/z$  calc. for  $C_{85}H_{108}N_9O_4$ : 1318.8530  $[M+H]^+$ ; found: 1318.8519.

### Compound 136



compound <b>126</b> [M 1318.85]	1.00 eq	0.030 mmol	40.0 mg
<i>bis</i> -azide <b>130</b> [M 216.25]	3.50 eq	0.106 mmol	23.0 mg
sodium L-ascorbate [M 198.11]	0.50 eq	0.015 mmol	3.1 mg
$CuSO_4 \cdot 5 H_2O$ [M 249.68]	0.20 eq	0.006 mmol	1.5 mg

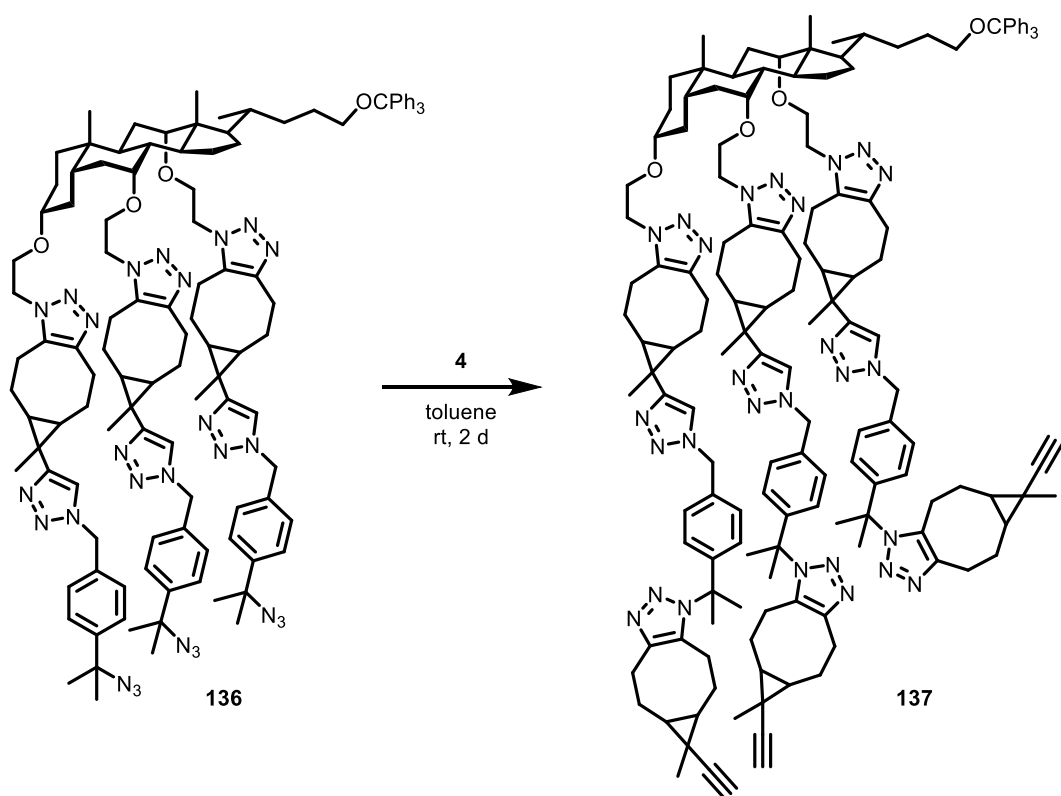
Compound **126** (a mixture of regioisomers and diastereomers, 40.0 mg, 0.030 mmol, 1.00 eq) and *bis*-azide **130** (23.0 mg, 0.106 mmol, 3.50 eq) were dissolved in  $tBuOH:H_2O$  (2:1; 1.5 mL) and the solution was degassed by means of two freeze-pump-thaw cycles. Sodium L-ascorbate (3.1 mg, 0.015 mmol, 0.50 eq) and  $CuSO_4 \cdot 5 H_2O$  (1.5 mg, 0.006 mmol, 0.20 eq) were added and the reaction mixture was stirred for 20 h at 60 °C. 10% Aq.  $NH_3$  (5.0 mL) was added, the layers were separated and the aq. layer was extracted with EtOAc (3x 10.0 mL). The combined org. layers were dried over  $MgSO_4$  and the solvent was removed under reduced pressure. Column chromatography on silica gel ( $CHCl_3:MeOH$ ; 20:1) afforded compound **136** (as a mixture of regioisomers and diastereomers, 59.0 mg, 0.029 mmol, 98%) as colourless foam.

---

<b>TLC:</b>	$R_f = 0.15$ (CHCl <sub>3</sub> :MeOH; 20:1).
<b>m.p.:</b>	97 °C (CHCl <sub>3</sub> ).
<b><sup>1</sup>H-NMR:</b>	(500 MHz, CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ): $\delta = 7.45\text{--}7.43$ (m, 11H, <i>CH<sub>Ar</sub></i> ), $7.30\text{--}7.20$ (m, 16H, <i>CH<sub>Ar</sub></i> ), $5.43\text{--}5.32$ (m, 6H), $4.35\text{--}4.32$ (m, 6H), $3.83\text{--}0.57$ (series of multipletts, 104H).
<b><sup>13</sup>C-NMR:</b>	(125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta = 155.6, 155.5, 155.5, 145.2, 145.1, 145.0, 144.6, 134.6, 134.6, 128.6, 128.1, 128.1, 128.0, 127.9, 127.9, 127.9, 127.7, 127.1, 126.8, 125.8, 125.8, 125.8, 119.0, 119.0, 118.9, 86.2, 77.6, 64.1, 64.0, 63.6, 48.2, 46.3, 46.1, 41.7, 39.3, 35.5, 34.9, 34.7, 30.0, 29.7, 29.7, 29.4, 28.9, 28.1, 25.5, 25.3, 23.3, 23.1, 23.0, 23.0, 22.9, 22.9, 22.8, 22.6, 22.5, 12.5, 17.3, 12.4, 12.4, 12.3, 12.2, 12.1$ .
<b>IR (neat):</b>	2926 (w), 2862 (w), 2101 (m), 1550 (w), 1513 (w), 1447 (w), 1366 (w), 1312 (w), 1254 (w), 1216 (w), 1186 (w), 1150 (w), 1099 (m), 1048 (w), 1019 (w), 994 (w), 922 (w), 813 (w), 749 (s), 706 (w), 664 (w), 647 (w), 629 (w), 562 (w), 500 (w), 476 (w), 423 (w).
<b>HRMS (ESI+):</b>	$m/z$ calc. for C <sub>115</sub> H <sub>144</sub> N <sub>27</sub> O <sub>4</sub> : 1967.1899 [M+H] <sup>+</sup> ; found: 1967.1889.



## Compound 137


 triazide **136** [M 1967.59]

1.00 eq 0.017 mmol 34.0 mg

 cyclooctyne **4** [M 158.24]

6.00 eq 0.104 mmol 16.4 mg

Triazide **136** (a mixture of regioisomers and diastereomers, 34.0 mg, 0.017 mmol, 1.00 eq) was dissolved in toluene (2.5 mL) and a solution of cyclooctyne **4** (16.4 mg, 0.104 mmol, 6.00 eq) in toluene (0.5 mL) was added. The resulting solution was stirred 2 d at rt and afterwards the solvent was removed under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (CHCl<sub>3</sub>:MeOH; 40:1 to 30:1) afforded compound **137** (as a mixture of regioisomers and diastereomers, 41.4 mg, 0.017 mmol, 98%) as colourless solid.

**TLC:**  $R_f$  = 0.11 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH; 20:1).

**m.p.:** 97 °C (CHCl<sub>3</sub>).

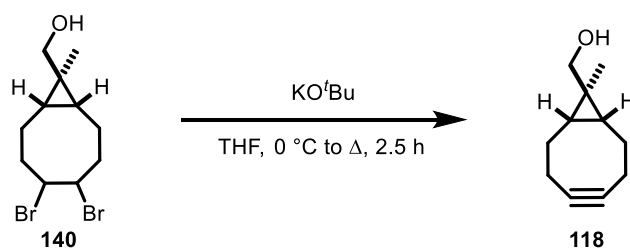
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  = 7.45-7.37 (m, 10H, CH<sub>Ar</sub>), 7.31-7.11 (m, 17H, CH<sub>Ar</sub>), 5.48-5.36 (m, 6H), 4.47-4.27 (m, 6H), 4.00-3.74 (m, 4H), 3.63-3.44 (m, 3H), 3.28-2.75 (m, 19H), 2.52-0.49 (series of multipletts, 125H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 155.6, 155.5, 155.5, 145.2, 145.1, 145.0, 144.9, 144.7, 144.6, 144.5, 144.3, 144.3, 144.1, 144.0, 144.0, 143.7, 143.5, 143.4, 143.4, 134.9, 134.7, 134.6, 134.6, 134.3, 134.0, 133.7, 133.6, 133.6, 133.5, 133.3, 133.2, 128.6, 128.4, 128.1, 128.1, 128.0, 127.9, 127.9, 127.9, 127.7, 127.1, 126.8, 125.8, 125.8, 125.8, 125.6, 119.0, 119.0, 118.9, 118.8, 86.2, 82.0, 81.8, 80.3, 80.2, 80.1, 77.6, 77.1, 76.9, 70.5, 67.8, 67.6, 67.4, 67.1, 66.9, 66.8, 64.1, 64.0, 63.6, 48.2, 48.0, 47.8, 47.0, 46.9, 46.8, 46.3, 46.2, 46.1, 41.7, 39.3, 35.5, 35.5, 34.9, 34.7, 32.3, 31.9, 30.7, 30.0, 30.0, 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.6, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 29.0, 28.9, 28.9, 28.4, 28.4, 28.3, 28.1, 27.6, 27.5, 27.4, 27.0, 26.9, 25.6, 25.5, 25.3, 23.4, 23.4, 23.3, 23.2, 23.1, 23.0, 23.0, 22.9, 22.9, 22.8, 22.6, 22.5, 22.5, 22.3, 22.0, 21.9, 19.7, 19.7, 19.3, 19.2, 19.1, 19.0, 18.9, 18.9, 18.8, 17.3, 17.2, 17.0, 13.9, 12.5, 12.4, 12.4, 12.3, 12.2, 12.1.

**IR (neat):** 2920 (s), 2851 (m), 2100 (w), 1549 (w), 1460 (w), 1367 (w), 1309 (w), 1255 (w), 1151 (w), 1101 (m), 1047 (w), 1019 (w), 923 (w), 801 (w), 767 (w), 705 (m), 630 (w), 564 (w), 498 (w), 471 (w).

**HRMS (ESI+):**  $m/z$  calc. for C<sub>151</sub>H<sub>187</sub>N<sub>27</sub>O<sub>4</sub>: 1221.7615 [M+2H]<sup>+</sup>; found: 1221.7639.

**(1 R,8 S,9 r)-Methyl bicyclo[6.1.0]non-4-yn-9-methanol (118)**

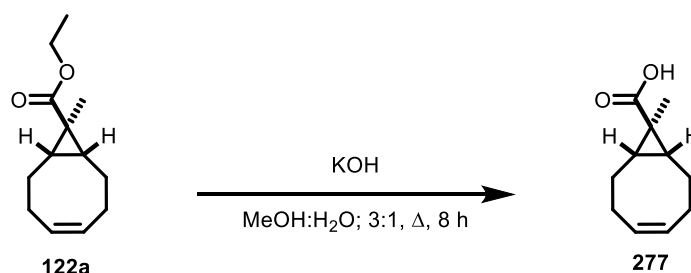


alcohol <b>140</b> [M 326.07]	1.00 eq	1.07 mmol	349 mg
potassium <i>tert</i> -butoxide [M 112.21]	3.40 eq	3.64 mmol	409 mg

To a solution of alcohol **140** (349 mg, 1.07 mmol, 1.00 eq) in THF (5.0 mL) was added potassium *tert*-butoxide (409 mg, 3.64 mmol, 3.40 eq) in one portion at 0 °C. The mixture was stirred 30 min at the same temperature and afterwards under reflux for 2 h. The reaction mixture was cooled to rt and then quenched with aq. sat. NH<sub>4</sub>Cl (10.0 mL), extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x 10.0 mL) and the combined org. layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 1:1) afforded cyclooctyne **118** (105 mg, 0.639 mmol, 59%) as yellow solid.

<b>TLC:</b>	$R_f = 0.59$ ( <i>n</i> -pentane:EtOAc; 1:1).
<b>m.p.:</b>	84 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).
<b><math>^1\text{H-NMR}</math>:</b>	(300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 3.39$ (s, 2H, $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.35-2.13 (m, 6H, 3x $\text{CH}_2$ ), 1.55-1.49 (m, 2H, $\text{CH}_2$ ), 1.30 (s, 1H, $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 1.06 (s, 3H, $\text{CH}_3$ ), 0.69-0.61 (m, 2H, $\text{HCCH}$ ).
<b><math>^{13}\text{C-NMR}</math>:</b>	(75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 98.8$ (2C, 2x $\text{C}_{\text{octyne}}$ ), 74.2 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 29.5 (2C, 2x $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 25.2 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 24.9 (2C, 2x CH), 21.4 ( $\text{CH}_2\text{C}_{\text{octyne}}$ ), 11.0 ( $\text{CH}_3$ ).
<b>IR (neat):</b>	3318 (w, br), 2978 (w), 2909 (m), 2873 (w), 2848 (w), 1439 (m), 1386 (w), 1308 (m), 1257 (w), 1193 (w), 1137 (w), 1046 (m), 1028 (m), 1005 (s), 987 (m), 908 (m), 893 (m), 870 (w), 815 (w), 787 (w), 749 (w), 693 (m), 662 (m), 602 (m), 546 (w), 515 (s), 458 (w).
<b>HRMS (ESI+):</b>	$m/z$ calc. for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{OH}$ : 165.1275 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found: 165.1274.

(1R,8S,9r,Z)-9-Methylbicyclo[6.1.0]non-4-ene-9-carboxylic acid (**277**)



ester <b>122a</b> [M 208.30]	1.00 eq	0.480 mmol	100 mg
potassium hydroxide [M 56.11]	2.10 eq	1.01 mmol	56.6 mg

To a solution of ester **122a** (100 mg, 0.480 mmol, 1.00 eq) in MeOH:H<sub>2</sub>O (3:1; 4.0 mL) was added potassium hydroxide (56.6 mg, 1.01 mmol, 2.10 eq), heated to 100 °C (oilbath) and stirred at this temperature for 8 h. Afterwards the solution was cooled to rt and neutralised (pH 6-7) with an aq. solution of HCl (1 M in water) whereas a solid participated. This suspension was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x 5.0 mL) and the combined org. layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Evaporation of the solvents afforded acid **277** (87.0 mg, 0.480 mmol, quant.) as colourless solid.

**m.p.:** 94-96 °C ( $\text{CHCl}_3$ ).

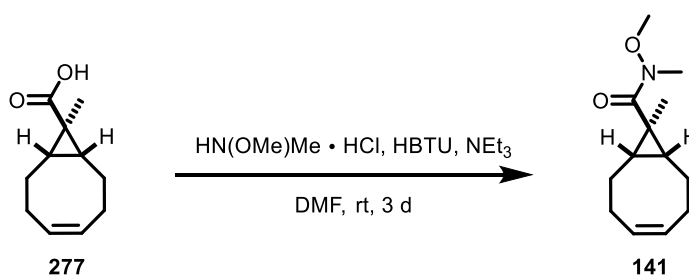
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11.34 (s, br, 1H, OH), 5.62-5.58 (m, 2H, HCCH), 2.43-2.33 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.16-2.04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.98-1.90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.67-1.59 (m, 4H, HCCH, CH<sub>2</sub>), 1.17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 182.8 (CO), 129.3 (2C, 2x CH<sub>olefine</sub>), 30.1 (2C, HCCH), 27.2 (2C, 2x CH<sub>2</sub>), 24.8 (2C, 2x CH<sub>2</sub>), 23.8 (C<sub>quart</sub>), 9.4 (CH<sub>3</sub>).

**IR (neat):** 3005 (w), 2941 (w), 2923 (m), 2893 (w), 2572 (w, br), 1667 (s), 1484 (w), 1463 (w), 1423 (m), 1389 (w), 1305 (w), 1282 (m), 1221 (w), 1210 (m), 1192 (w), 1158 (w), 1130 (w), 1084 (w), 1013 (w), 955 (w), 922 (s), 884 (m), 859 (w), 803 (w), 789 (w), 740 (w), 721 (m), 697 (w), 671 (w), 621 (m), 541 (m), 475 (w).

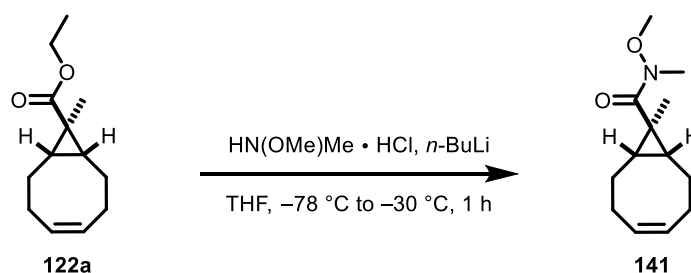
**HRMS (APCI-):** *m/z* calc. for C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>: 179.1078 [M-H]<sup>-</sup>; found: 179.1081.

(1R,8S,9r,Z)-*N*-Methoxy-*N*,9-dimethylbicyclo[6.1.0]non-4-ene-9-carboxamide (**141**)



acid <b>277</b> [M 180.25]	1.00 eq	0.338 mmol	61.0 mg
<i>N</i> , <i>O</i> -dimethylhydroxylamine [M 97.54]	1.50 eq	0.508 mmol	51.0 mg
HBTU [M 379.24]	1.05 eq	0.355 mmol	135 mg
triethylamine [M 101.19; p 0.72]	4.00 eq	1.35 mmol	0.19 mL

To a solution of acid **277** (61.0 mg, 0.338 mmol, 1.00 eq), *N*,*O*-dimethylhydroxylamine (51.0 mg, 0.508 mmol, 1.50 eq), HBTU (135 mg, 0.355 mmol, 1.05 eq) in DMF (3.0 mL) was added triethylamine (0.19 mL, 1.35 mmol, 4.00 eq) at 0 °C in one portion. After stirring 3 d at rt the reaction mixture was poured into a mixture of MTBE (10.0 mL) and aq. sat. NH<sub>4</sub>Cl (10.0 mL). The layers were separated and the aq. layer was extracted with MTBE (3x 10.0 mL). The combined org. layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was removed under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 4:1) afforded Weinreb amide **141** (65.9 mg, 0.291 mmol, 87%) as colourless oil.



ester <b>122a</b> [M 208.30]	1.00 eq	0.720 mmol	150 mg
<i>N,O</i> -dimethylhydroxylamine [M 97.54]	3.00 eq	2.16 mmol	217 mg
<i>n</i> -butyllithium [2.5 M in hexane]	6.00 eq	4.32 mmol	1.73 mL

To a suspension of *N,O*-dimethylhydroxylamine (217 mg, 2.16 mmol, 3.00 eq) in THF (5.0 mL) was added *n*-butyllithium (2.5 M in hexane, 1.73 mL, 4.32 mmol, 6.00 eq) dropwise at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . After warming to rt and stirring for 30 min at this temperature the solution was recooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  and ester **122a** (150 mg, 0.720 mmol, 1.00 eq) in THF (2.0 mL) was added in one portion (reaction mixture turned orange). After warming to  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  and stirring for further 15 min, MeOH (5.0 mL) was added and the mixture was warmed to rt. Sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20.0 mL) was added, the layers were separated and the aq. layer was extracted with EtOAc (3x 10.0 mL). The combined org. layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent was removed under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 2:1) afforded Weinreb amide **141** (156 mg, 0.698 mmol, 97%) as colourless oil.

**TLC:**  $R_f = 0.39$  (*n*-pentane:EtOAc; 2:1).

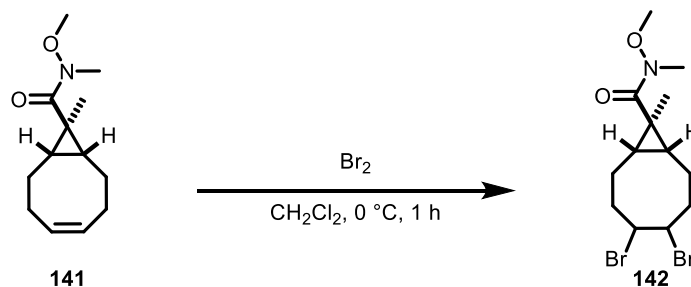
**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.61\text{--}5.58$  (m, 2H, *HCCH*), 3.68 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.19 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.42–2.31 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.16–2.04 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.04–1.91 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.68–1.55 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.29–1.24 (m, 2H, *HCCH*), 1.19 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.2$  (CO), 129.4 (2C, 2x  $\text{CH}_{\text{olefine}}$ ), 60.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 34.0 ( $\text{NCH}_3$ ), 27.3 (2C, *HCCH*), 26.3 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 24.3 (2C, 2x  $\text{CH}_2$ ), 23.6 (2C, 2x  $\text{CH}_2$ ), 10.9 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR** (neat): 2931 (m), 2874 (w), 1650 (s), 1461 (w), 1443 (w), 1406 (w), 1357 (m), 1243 (w), 1172 (w), 1143 (w), 1112 (w), 1079 (w), 992 (s), 929 (w), 892 (w), 859 (w), 826 (w), 792 (w), 771 (w), 731 (w), 711 (w), 675 (w), 613 (w), 594 (w), 556 (w), 526 (w), 465 (w), 430 (w).

**HRMS** (APCI+): *m/z calc.* for  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_1$ : 224.1645  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found: 224.1650.

(1R,8S,9r)-4,5-Dibromo-*N*-methoxy-*N*,9-dimethyl bicyclo[6.1.0] nonane-9-carboxamide (**142**)



weinreb amide **141** [M 223.32] 1.00 eq 0.264 mmol 59.0 mg

bromine [M 159.81;  $\rho$  3.12] 1.10 eq 0.291 mmol 15.0  $\mu\text{L}$

To a solution of weinreb amide **141** (59.0 mg, 0.264 mmol, 1.00 eq) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 mL) was added a solution of bromine (15.0  $\mu\text{L}$ , 0.291 mmol, 1.10 eq) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.0 mL) dropwise. The reaction mixture was quenched after 1 h with a 20% aq.  $\text{Na}_2\text{S}_3\text{O}_4$  solution (10.0 mL), extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x 15.0 mL) and the combined org. layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After solvent evaporation under reduced pressure dibromide **142** (100 mg, 0.262 mmol, 99%) was obtained as white solid.

**TLC:**  $R_f = 0.27$  (*n*-pentane:EtOAc; 2:1).

**m.p.:** 87-89  $^\circ\text{C}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

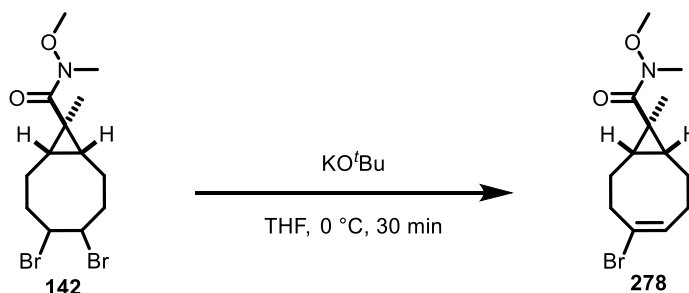
**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.85\text{--}4.76$  (m, 2H,  $\text{HBrCCBrH}$ ), 3.71 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.20 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.80-2.61 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.35-2.12 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.96-1.82 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.61-1.31 (m, 4H,  $\text{HCCH}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1.22 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 175.8$  (CO), 60.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.3 (CBr), 53.3 (CBr), 34.7 ( $\text{CH}_2\text{CHBr}$ ), 34.7 ( $\text{CH}_2\text{CHBr}$ ), 33.9 ( $\text{NCH}_3$ ), 27.7 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ), 20.1 ( $\text{HCCH}$ ), 19.2 ( $\text{HCCH}$ ), 10.3 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR** (neat): 2968 (w), 2926 (m), 2866 (w), 1649 (s), 1463 (w), 1426 (w), 1364 (m), 1259 (w), 1229 (w), 1182 (m), 1114 (w), 1080 (w), 1004 (m), 988 (w), 974 (w), 925 (w), 862 (w), 818 (w), 791 (w), 733 (w), 702 (w), 680 (w), 626 (w), 597 (w), 584 (w), 544 (m), 518 (w), 492 (w), 468 (w), 436 (w).

**HRMS** (APCI+):  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{O}_2\text{N}_1$ : 383.9992 and 385.9973  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found: 384.0000 and 385.9983.

(1S,8R,9S,E)-4-Bromo-*N*-methoxy-*N*,9-dimethylbicyclo[6.1.0]non-4-ene-9-carboxamide (**278**)



dibromide <b>142</b> [M 383.12]	1.00 eq	0.959 mmol	367 mg
potassium <i>tert</i> -butoxide [M 112.21]	1.10 eq	1.05 mmol	118 mg

To a solution of dibromide **142** (367 mg, 0.959 mmol, 1.00 eq) in THF (14.0 mL) was added potassium *tert*-butoxide (118 mg, 1.05 mmol, 1.10 eq) in one portion at 0 °C. The mixture was stirred 30 min at the same temperature and then quenched with sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (5.0 mL). The layers were separated, the aq. layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x 5.0 mL) and the combined org. layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 2:1) afforded vinyl bromide **278** (197 mg, 0.854 mmol, 89%) as colourless oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.16 (*n*-pentane:EtOAc; 2:1).

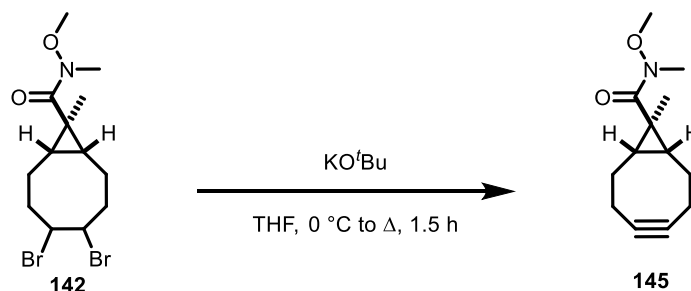
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.09-6.00 (m, 1H, BrCCH), 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.18 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.93-2.86 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.57-2.47 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.42-2.30 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.22-2.08 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.06-1.94 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.72-1.54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.41-1.25 (m, 2H, HCCH), 1.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 175.9 (CO), 131.0 (CH), 125.0 (CBr), 60.7 (OCH<sub>3</sub>), 38.0 (CH<sub>2</sub>CBr), 33.9 (NCH<sub>3</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>CH), 26.7 (C<sub>quart</sub>), 23.9 (CH<sub>2</sub>), 23.1 (CH<sub>2</sub>), 23.0 (HCCH), 22.8 (HCCH), 10.9 (CH<sub>3</sub>).

**IR (neat):** 2933 (m), 1737 (w), 1712 (w), 1647 (s), 1461 (w), 1440 (w), 1407 (w), 1361 (m), 1240 (w), 1174 (w), 1146 (w), 1113 (w), 1079 (w), 1050 (w), 992 (s), 929 (w), 892 (w), 834 (m), 764 (w), 731 (w), 703 (w), 598 (w), 578 (w), 540 (w), 477 (w), 437 (w).

**HRMS (APCI+):**  $m/z$  calc. for C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>BrO<sub>2</sub>N<sub>1</sub>: 302.0750 and 304.0731 [M+H]<sup>+</sup>; found: 302.0759 and 304.0739.

(1S,8R,9S,E)-4-Bromo-*N*-methoxy-*N*,9-dimethylbicyclo[6.1.0]non-4-ene-9-carboxamide (**145**)



dibromide <b>142</b> [M 380.99]	1.00 eq	0.131 mmol	50.0 mg
potassium <i>tert</i> -butoxide [M 112.21]	2.40 eq	0.313 mmol	35.1 mg

To a solution of dibromide **142** (50.0 mg, 0.131 mmol, 1.00 eq) in THF (1.3 mL) was added potassium *tert*-butoxide (35.1 mg, 0.313 mmol, 2.40 eq) in one portion at 0 °C. The mixture was stirred 30 min at the same temperature and afterwards under reflux for 1 h. The reaction mixture was cooled to rt and then quenched with aq. sat. NH<sub>4</sub>Cl (2.0 mL), extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x 5.0 mL) and the combined org. layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 2:1) afforded cyclooctyne **145** (14.0 mg, 63.3 μmol, 48%) as colourless oil.

**TLC:**  $R_f = 0.13$  (*n*-pentane:EtOAc; 2:1).

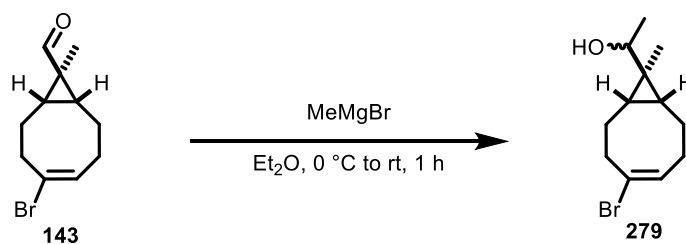
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.20 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.40-2.18 (m, 6H, 3x CH<sub>2</sub>), 1.60-1.47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.19-1.13 (m, 2H, HCCH).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 176.1 (C=O), 98.5 (2C, C<sub>octyne</sub>), 60.7 (OCH<sub>3</sub>), 33.8 (NCH<sub>3</sub>), 28.8 (2C, 2x CH<sub>2</sub>C<sub>octyne</sub>), 27.3 (C<sub>quart</sub>), 25.3 (2C, 2x CH<sub>2</sub>), 20.9 (2C, HCCH), 10.7 (CH<sub>3</sub>).

**IR (neat):** 2916 (w, br), 2851 (w), 2241 (w), 1644 (m), 1442 (w), 1366 (m), 1311 (w), 1244 (w), 1194 (w), 1174 (w), 1130 (w), 1079 (w), 998 (w), 911 (s), 816 (w), 729 (s), 691 (w), 646 (w), 605 (w), 541 (w), 519 (m), 463 (w), 438 (w).

**HRMS (APCI+):**  $m/z$  calc. for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>: 222.1495 [M+H]<sup>+</sup>; found: 222.1489.



*rac*-1-((8*R*,9*S*,*E*)-4-bromo-9-methylbicyclo[6.1.0]non-4-en-9-yl)ethan-1-ol **279**

aldehyde <b>143</b> [M 243.14]	1.00 eq	3.11 mmol	757 mg
methyl magnesium bromide [3 M in Et <sub>2</sub> O]	1.10 eq	3.43 mmol	1.14 mL

To a solution of aldehyde **143** (757 mg, 3.11 mmol, 1.00 eq) in Et<sub>2</sub>O (15.0 mL) was added methyl magnesium bromide (3 M in Et<sub>2</sub>O, 1.14 mL, 3.43 mmol, 1.10 eq) dropwise at 0 °C. After stirring for 30 min at 0 °C the reaction was warmed to rt and additionally stirred for 1 h. Upon completion, sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (5.0 mL) was added carefully. The layers were separated, the aq. layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x 10.0 mL), the combined org. layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was removed under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (*n*-pentane:MTBE; 5:1) afforded alcohol **279** (as a mixture of diastereomers, 806 mg, 3.11 mmol, quant.) as colourless oil.

**TLC:**  $R_f = 0.27$  (*n*-pentane:MTBE; 5:1).

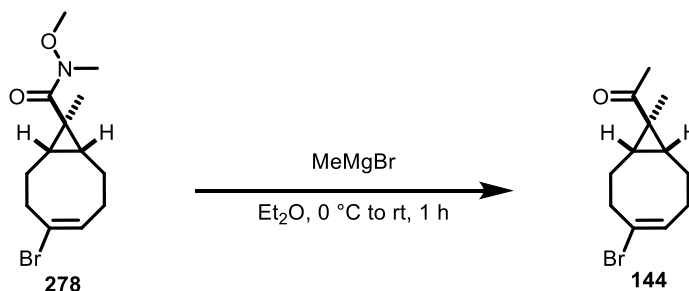
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.08-6.04 (m, 2H, 2x BrC=CH), 3.02 (q,  $^3J = 6.4$  Hz, 2H, 2x CHOH), 2.96-2.85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.54-2.42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.41-2.29 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.19-1.82 (m, 7H, 3x CH<sub>2</sub>), 1.69-1.49 (m, 5H, 3x CH<sub>2</sub>), 1.18 (d,  $^3J = 6.4$  Hz, 6H, 2x CHCH<sub>3</sub>), 0.93 (s, 6H, 2x CH<sub>3</sub>), 0.87-0.62 (m, 4H, 2x HCCH).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 131.1 (2C, 2x HC=CBr), 125.2 (2C, 2x HC=CBr), 38.3 (2C, 2x CH<sub>2</sub>CBr), 38.1 (2C, 2x CH<sub>2</sub>CBr), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (2C, C<sub>quart</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 23.7 (HCCH), 23.6 (HCCH), 23.4 (HCCH), 23.4 (HCCH), 23.2 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 21.9 (CH<sub>2</sub>), 19.3 (2C, 2x CHOH), 7.8 (2C, 2x CH<sub>3</sub>).

**IR (neat):** 3365 (w, br), 2972 (m), 2929 (w), 2868 (w), 1689 (w), 1644 (w), 1478 (w), 1444 (m), 1387 (w), 1370 (w), 1298 (w), 1260 (w), 1224 (w), 1169 (w), 1134 (w), 1098 (s), 1035 (m), 996 (w), 929 (s), 895 (w), 865 (w), 836 (m), 801 (w), 755 (s), 702 (w), 665 (w), 587 (w), 544 (w), 518 (w), 471 (w).

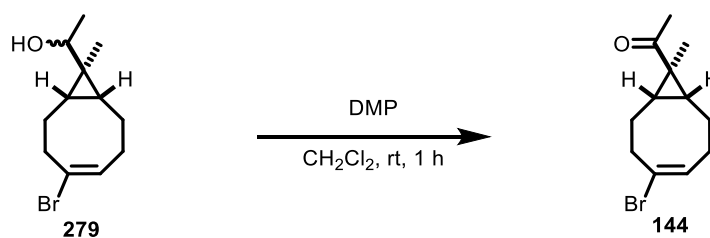
**HRMS** (APCI-):  $m/z$  calc. for  $C_{12}H_{18}Br$ : 241.0586 and 243.0566  $[M-H]^-$ ; found: 241.0592 and 243.0572.

1-((1S,8R,9S,E)-4-Bromo-9-methylbicyclo[6.1.0]non-4-en-9-yl)ethan-1-one (144)



weinreb amide <b>278</b> [M 302.21]	1.00 eq	0.132 mmol	40.0 mg
methyl magnesium bromide [3 M in Et <sub>2</sub> O]	2.10 eq	0.278 mmol	93.0 $\mu$ L

To a solution of weinreb amide **278** (40.0 mg, 0.132 mmol, 1.00 eq) in Et<sub>2</sub>O (3.0 mL) was added methyl magnesium bromide (3 M in Et<sub>2</sub>O, 93.0  $\mu$ L, 0.278 mmol, 2.10 eq) dropwise at 0 °C. After stirring for 30 min at 0 °C the mixture was warmed to rt and additionally stirred for 1 h. Upon completion, sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (5.0 mL) was added carefully. The layers were separated, the aq. layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x 5.0 mL), the combined org. layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was removed under reduced pressure. Column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 3:1) afforded ketone **144** (32.3 mg, 0.126 mmol, 95%) as colourless oil.



alcohol <b>279</b> [M 259.19]	1.00 eq	0.571 mmol	0.148 g
DMP [M 424.14]	1.50 eq	0.857 mmol	0.363 g

To a solution of alcohol **279** (0.148 g, 0.571 mmol, 1.00 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.0 mL) was added DMP (0.363 g, 0.857 mmol, 1.50 eq) in one portion at rt. After stirring for 1 h, the reaction mixture was washed with aq. sat. NaHCO<sub>3</sub> (10.0 mL), the aq. layer was extracted with CHCl<sub>3</sub> (2x 15.0 mL) and the combined org. layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Column chromatography on silica gel (short

column; *n*-pentane:EtOAc; 3:1) afforded aldehyde **144** (0.128 g, 0.498 mmol, 87%) as colourless oil.

**TLC:**  $R_f = 0.73$  (*n*-pentane:EtOAc; 2:1).

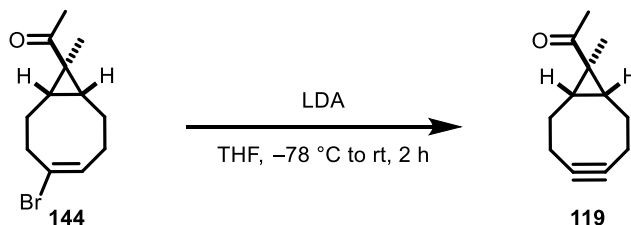
**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.10\text{--}6.05$  (m, 1H, BrCCH), 2.98–2.88 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.55–2.46 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.44–2.32 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.22–2.03 (m, 5H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2.00–1.90 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.73–1.54 (m, 4H, HCCH,  $\text{CH}_2$ ), 1.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 210.4$  (CO), 130.8 (CH), 124.8 (CBr), 38.0 ( $\text{CH}_2\text{CBr}$ ), 33.7 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 30.4 ( $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.6 ( $\text{COCH}_3$ ), 23.4 (HCCH), 23.2 (HCCH), 10.6 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR** (neat): 2996 (w), 2934 (m), 1681 (s), 1645 (w), 1480 (w), 1430 (w), 1390 (w), 1355 (m), 1309 (w), 1272 (w), 1214 (w), 1184 (m), 1151 (w), 1101 (w), 1026 (w), 960 (w), 860 (w), 833 (w), 778 (w), 747 (w), 706 (w), 572 (w).

**HRMS** (APCI+):  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{Br}_1\text{O}_1$ : 257.0536 and 259.0516  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found: 257.0542 and 259.5022.

#### 1-((1R,8S,9r)-9-Methylbicyclo[6.1.0]non-4-yn-9-yl)ethan-1-one (**119**)



vinyl bromide <b>144</b> [M 257.17]	1.00 eq	0.194 mmol	50.0 mg
diisopropyl amine [M 101.19; $\rho$ 0.72]	2.50 eq	0.486 mmol	68.0 $\mu\text{L}$
<i>n</i> -butyllithium [2.5 M in hexane]	2.50 eq	0.486 mmol	194 $\mu\text{L}$

To a solution of vinyl bromide **144** (50.0 mg, 0.194 mmol, 1.00 eq) in THF (0.7 mL) was added a solution of diisopropyl amine (68.0  $\mu\text{L}$ , 0.486 mmol, 2.50 eq) and *n*-butyllithium (2.5 M in hexane; 194  $\mu\text{L}$ , 0.486 mmol, 2.50 eq) in THF (1.0 mL, precooled to 0 °C) dropwise at  $-78$  °C. The reaction mixture was stirred 1 h at the same temperature and an additional hour at rt. After addition of water (1.0 mL) the layers were separated, the aq. layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (2x 5.0 mL), the combined org. layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent was evaporated under reduced

pressure. Column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 3:1) afforded cyclooctyne **119** (26.0 mg, 0.148 mmol, 76%) as colourless liquid.

**TLC:**  $R_f = 0.72$  (*n*-pentane:EtOAc; 2:1).

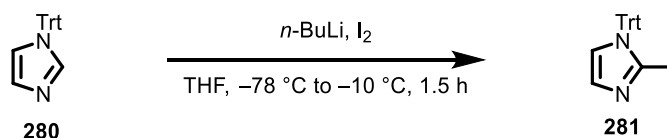
**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.42\text{--}2.10$  (m, 9H,  $\text{COCH}_3$ , 2x  $\text{CH}_2$ ), 1.64–1.46 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{HCCH}$ ), 1.26 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 210.9$  (CO), 98.5 (2C, 2x  $\text{C}_{\text{octyne}}$ ), 34.3 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 31.4 (2C, 2x  $\text{CH}_2$ ), 29.0 (2C, 2x  $\text{CH}_2$ ), 26.6 ( $\text{COCH}_3$ ), 20.9 (2C, 2x  $\text{CH}_2$ ), 10.1 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR** (neat): 2992 (w), 2916 (m), 2851 (w), 1678 (s), 1464 (w), 1440 (w), 1390 (w), 1354 (m), 1309 (w), 1270 (m), 1187 (s), 1139 (w), 1097 (w), 1011 (w), 962 (m), 916 (w), 895 (w), 844 (w), 780 (w), 732 (m), 669 (w), 647 (w), 620 (w), 575 (w), 550 (w), 520 (m), 464 (w).

**HRMS** (APCI+):  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_1$ : 177.1274  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found: 177.1278.

## 2-Iodo-1-tritylimidazole (**281**)<sup>[180]</sup>



<i>N</i> -tritylimidazole ( <b>280</b> ) [M 310.40]	1.00 eq	4.74 mmol	1.50 g
<i>n</i> -butyllithium [2.5 M in hexane]	1.40 eq	6.63 mmol	2.65 mL
iodine [M 253.81]	3.00 eq	14.2 mmol	3.60 g

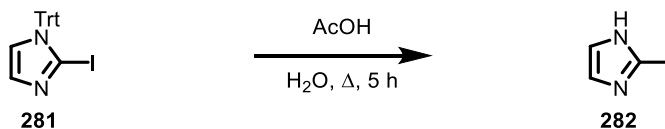
To a suspension of *N*-tritylimidazole (**280**, 1.50 g, 4.74 mmol, 1.00 eq) in THF (55.0 mL) *n*-butyllithium (2.5 M in hexane, 2.65 mL, 6.63 mmol, 1.40 eq) was added at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  (colour change from light yellow to bright red) and after stirring for 30 min warmed to  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ . A solution of iodine (3.60 g, 14.2 mmol, 3.00 eq) in THF (10.0 mL) was added dropwise to the mixture at  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  and stirred additional 30 min before the solution was warmed to rt and stirred for 15 min. The mixture was poured into a 20% aq.  $\text{Na}_2\text{S}_3\text{O}_4$  solution (20 mL), the aq. layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x 10 mL) and the combined org. layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 3:2) afforded 2-iodo-1*H*-tritylimidazole (**281**, 1.65 g, 3.78 mmol, 80%) as yellow solid.

**TLC:**  $R_f = 0.58$  (*n*-pentane:EtOAc; 3:2).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.36-7.33 (m, 9H, 9x CH<sub>Ar</sub>), 7.19-7.15 (m, 6H, 6x CH<sub>Ar</sub>), 7.01 (d, <sup>3</sup>J = 1.5 Hz, 1H, CH<sub>imidazole</sub>), 6.84 (d, <sup>3</sup>J = 1.5 Hz, 1H, CH<sub>imidazole</sub>).

The analytical data are in accordance with the literature.<sup>[181]</sup>

### 2-Iodo-1*H*-imidazole (**282**)<sup>[180]</sup>



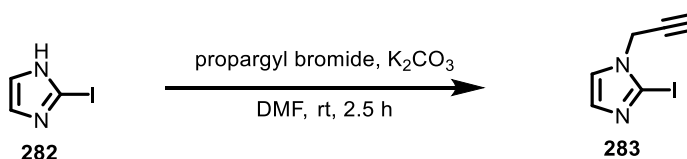
2-iodo-1 <i>H</i> -tritylimidazole ( <b>281</b> ) [M 436.30]	1.00 eq	0.800 mmol	349 mg
glacial acetic acid [M 60.05; ρ 1.05]			1.00 mL

To a suspension of 2-iodo-1*H*-tritylimidazole (**281**, 349 mg, 0.800 mmol, 1.00 eq) in water (0.80 mL) was added glacial acetic acid (1.00 mL) and the mixture was heated to reflux for 5 h. Afterwards the mixture was cooled to rt and basified with NaOH (3 M in H<sub>2</sub>O; 10.5 mL; pH = 9). An excess of EtOAc (15 mL) was added and the layers were separated. The aq. layer was extracted with EtOAc (2x 15 mL), the combined org. layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated which gave a light yellow solid. This solid was triturated in Et<sub>2</sub>O and filtered upon which 2-iodo-1*H*-imidazole (**282**, 136 mg, 0.670 mmol, 88%) was collected as pure white solid.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 12.59 (s, br, 1H, NH), 7.18 (s, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 6.87 (s, 1H, CH<sub>Ar</sub>).

The analytical data are in accordance with the literature.<sup>[180]</sup>

### 2-Iodo-1-propargylimidazole (**283**)



2-iodo-1 <i>H</i> -imidazole ( <b>282</b> ) [M 193.98]	1.00 eq	2.45 mmol	500 mg
potassium carbonate [M 138.21]	2.30 eq	5.63 mmol	778 mg
propargyl bromide [0.80 M in toluene]	1.05 eq	2.57 mmol	3.21 mL

To a solution of 2-iodo-1*H*-imidazole (**282**, 500 mg, 2.45 mmol, 1.00 eq) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (778 mg, 5.63 mmol, 2.30 eq) in DMF (9.0 mL) was added propargyl bromide (0.80 M in toluene, 3.21 mL,

2.57 mmol, 1.05 eq) in one portion at rt (colour change from light yellow to dark orange). After stirring for 2.5 h at rt the mixture was concentrated. Water (2.0 mL) was added, extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 5.0 mL) and the combined org. layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 3:2) afforded 2-iodo-1-propargylimidazole (**283**, 470 mg, 2.03 mmol, 83%) as yellow oil.

**TLC:**  $R_f = 0.40$  (*n*-pentane:EtOAc; 3:2).

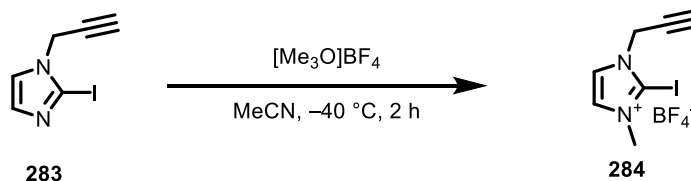
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.24\text{--}7.23$  (m, 1H, *CH*<sub>Ar</sub>),  $7.11\text{--}7.10$  (m, 1H, *CH*<sub>Ar</sub>), 4.66 (d,  $J = 2.6$  Hz, 2H, *CH*<sub>2</sub>CCH), 2.48 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H, *CH*<sub>2</sub>CCH).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 132.9$  (*CH*<sub>Ar</sub>), 122.9 (*CH*<sub>Ar</sub>), 89.5 (*CH*<sub>2</sub>CCH), 76.2 (*CH*<sub>2</sub>CCH), 74.9 (*C*<sub>Ar</sub>I), 39.6 (*CH*<sub>2</sub>CCH).

**IR** (neat): 3290 (m), 3139 (w), 3112 (w), 2927 (w), 2124 (w), 1509 (w), 1444 (s), 1418 (w), 1371 (w), 1338 (m), 1265 (s), 1194 (w), 1128 (w), 1095 (m), 1055 (w), 943 (w), 907 (w), 848 (w), 735 (s), 656 (m).

**HRMS** (APCI+):  $m/z$  calc. for C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>I<sub>1</sub>N<sub>2</sub>: 232.9570 [M+H]<sup>+</sup>; found: 232.9577.

#### 2-iodo-1-propargyl-3-methylimidazole tetrafluoroborate (**284**)



2-iodo-1-propargylimidazole (**283**) [M 233.02] 1.00 eq 0.297 mmol 69.0 mg

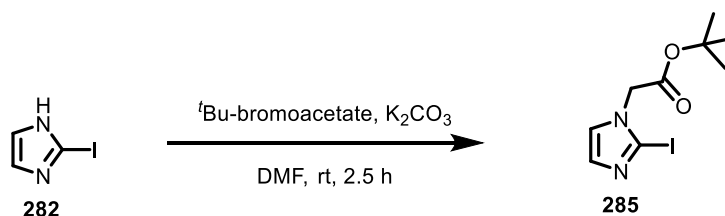
trimethyloxonium tetrafluoroborate [M 147.91] 1.00 eq 0.297 mmol 44.0 mg

To a solution of 2-iodo-1-propargylimidazole (**283**, 69.0 mg, 0.297 mmol, 1.00 eq) in MeCN (1.5 mL) was added a solution of trimethyloxonium tetrafluoroborate (44.0 mg, 0.297 mmol, 1.00 eq) in MeCN (1.5 mL) at  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  and stirred for 1 h. Afterwards was the mixture warmed to  $0\text{ }^\circ\text{C}$  and additionally stirred for 1 h. At  $0\text{ }^\circ\text{C}$  *n*-pentane (1.5 mL) was added to the solution, the white precipitate was filtered and washed with CHCl<sub>3</sub>. The salt **284** (89.0 mg, 0.267 mmol, 90%) was obtained as white solid.

**m.p.:**  $80\text{--}83\text{ }^\circ\text{C}$  (CHCl<sub>3</sub>).

<b><sup>1</sup>H-NMR:</b>	(250 MHz, CD <sub>3</sub> CN): δ = 7.73-7.72 (m, 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7.62-7.61 (m, 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 4.94 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> CCH), 3.80 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.99 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H, CH <sub>2</sub> CCH).
<b><sup>13</sup>C-NMR:</b>	(75 MHz, CD <sub>3</sub> CN): δ = 127.8 (CH <sub>Ar</sub> ), 126.1 (CH <sub>Ar</sub> ), 78.5 (CH <sub>2</sub> CCH), 78.4 (C <sub>Ar</sub> I), 75.2 (CH <sub>2</sub> CCH), 43.5 (CH <sub>2</sub> CCH), 40.5 (CH <sub>3</sub> ).
<b><sup>19</sup>F-NMR:</b>	(235 MHz; CD <sub>3</sub> CN): δ = -151.8 (s, 4F, BF <sub>4</sub> ).
<b>IR (neat):</b>	3562 (w), 3263 (w), 3169 (w), 3144 (w), 2996 (w), 2130 (w), 1673 (w), 1568 (w), 1499 (w), 1441 (w), 1409 (w), 1358 (w), 1331 (w), 1287 (w), 1258 (w), 1199 (w), 1016 (s), 947 (w), 877 (w), 745 (m), 671 (w), 638 (w), 520 (m), 458 (w).
<b>HRMS (ESI+):</b>	<i>m/z calc.</i> for C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> I <sub>1</sub> N <sub>2</sub> : 246.9727 [M] <sup>+</sup> ; found: 246.9732.

## 2-Iodo-1-(tert-butylacetate) imidazole (285)



2-iodo-1 <i>H</i> -imidazole ( <b>282</b> ) [M 193.98]	1.00 eq	0.735 mmol	150 mg
potassium carbonate [M 138.21]	2.30 eq	1.69 mmol	233 mg
<i>tert</i> -butyl bromoacetate [M 195.05; ρ 1.32]	1.05 eq	0.771 mmol	116 μL

To a solution of 2-iodo-1*H*-imidazole (**282**, 150 mg, 0.735 mmol, 1.00 eq) and potassium carbonate (233 mg, 1.69 mmol, 2.30 eq) was added *tert*-butyl bromoacetate (116 μL, 0.771 mmol, 1.05 eq) in one portion at rt. After stirring for 2.5 h at rt the mixture was concentrated. Water (10.0 mL) was added, extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 10.0 mL) and the combined org. layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 3:2) gave *tert*-butyl ester **285** (215 mg, 0.699 mmol, 95%) as yellow solid.

<b>TLC:</b>	R <sub>f</sub> = 0.31 ( <i>n</i> -pentane:EtOAc; 3:2).
<b>m.p.:</b>	111-113 °C (EtOAc).
<b><sup>1</sup>H-NMR:</b>	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 7.11 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 7.05 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H, CH <sub>Ar</sub> ), 4.54 (s, 2H, CH <sub>2</sub> COO <sup><i>t</i></sup> Bu), 1.48 (s, 9H, CH <sub>2</sub> COO <sup><i>t</i></sup> Bu).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 165.9 (CO), 132.8 (CH<sub>Ar</sub>), 124.2 (CH<sub>Ar</sub>), 91.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 83.6 (C<sub>Ar</sub>I), 51.5 (CH<sub>2</sub>COO<sup>*t*</sup>Bu), 28.1 (3C, <sup>*t*</sup>Bu).

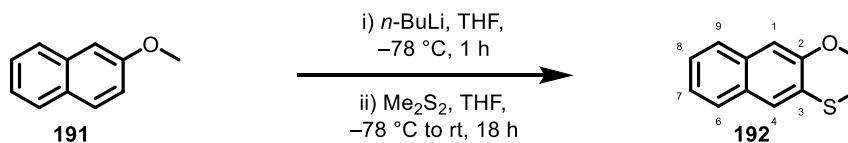
**IR** (neat): 3116 (w), 2968 (w), 2924 (w), 2853 (w), 1733 (s), 1585 (w), 1479 (w), 1441 (m), 1417 (w), 1393 (w), 1363 (m), 1281 (m), 1233 (m), 1155 (s), 1128 (w), 1100 (m), 1062 (w), 967 (w), 940 (w), 912 (w), 856 (m), 797 (w), 743 (s), 688 (w), 665 (w), 583 (m), 463 (w), 425 (w).

**HRMS** (APCI+): *m/z calc.* for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>I<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 309.0094 [M+H]<sup>+</sup>; found: 309.0091.



## C-VI Synthesevorschriften zur Darstellung von Naphthalinderivaten

### 2-Methoxy-3-methylthionaphthalene (**192**)<sup>[137]</sup>



2-methoxynaphthalene ( <b>191</b> ) [M 158.07]	1.00 eq	6.32 mmol	1.00 g
<i>n</i> -butyllithium [2.5 M in hexane]	1.10 eq	6.95 mmol	2.78 mL
dimethyldisulfide [M 94.20; $\rho$ 1.06]	1.20 eq	7.58 mmol	0.67 mL

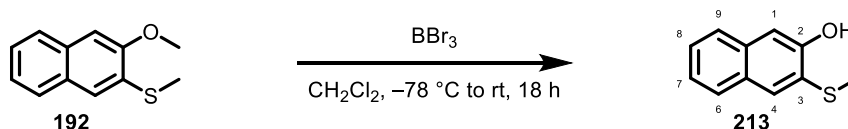
To a solution of 2-methoxynaphthalene (**191**, 1.00 g, 6.32 mmol, 1.00 eq) in THF (12.0 mL) was added *n*-butyllithium (2.5 M in hexane, 2.78 mL, 6.95 mmol, 1.10 eq) at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . After stirring for 15 min the reaction mixture was warmed to rt and stirred for 1 h at rt. After recooling to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  dimethyldisulfide (0.67 mL, 7.58 mmol, 1.20 eq) was added in one portion and the mixture was slowly (18 h) warmed to rt. The reaction mixture was poured into an aq. sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (15.0 mL), extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x 15.0 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was recrystallised from cyclohexane and the precipitate was filtered, washed with cold *n*-pentane and gave thioether **192** (1.23 g, 6.01 mmol, 95%) as white solid.

**TLC:**  $R_f = 0.27$  (*n*-pentane).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.71$  (m<sub>c</sub>, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ , 6&9-*H*), 7.47 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ , 4-*H*), 7.36 (m<sub>c</sub>, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ , 7&8-*H*), 7.09 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ , 1-*H*), 4.01 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.55 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ).

The analytical data are in accordance with the literature.<sup>[137]</sup>

### 3-Methylthio-2-naphthol (**213**)<sup>[137]</sup>



2-methoxy-3-methylthionaphthalene ( <b>192</b> ) [M 204.29]	1.00 eq	2.59 mmol	530 mg
boron tribromide [1 M in $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ]	2.05 eq	5.32 mmol	5.32 mL

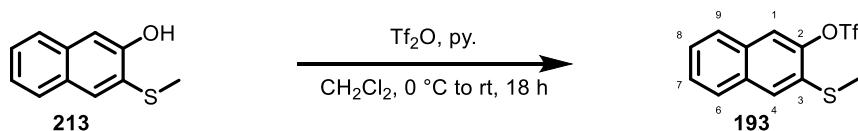
To a solution of ether **192** (530 mg, 2.59 mmol, 1.00 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL) was added a solution of boron tribromide (1.0 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5.32 mL, 5.32 mmol, 2.05 eq) at -78 °C. The reaction mixture was slowly (18 h) warmed to rt. Afterwards ice (approximately 2.0 g) was added to the mixture at 0 °C, extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 5.0 mL) and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and gave naphthol **213** (488 mg, 2.56 mmol, 99%) as beige solid.

**TLC:** R<sub>f</sub> = 0.13 (*n*-pentane).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.01 (s, 1H, OH), 7.71 (m<sub>c</sub>, 2H, CH<sub>Ar</sub>, 6&9-*H*), 7.46-7.40 (m, 1H, CH<sub>Ar</sub>, 7-*H*), 7.35-7.29 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>, 4&8-*H*), 6.61 (s, 1H, CH<sub>Ar</sub>, 1-*H*), 2.43 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>).

The analytical data are in accordance with the literature.<sup>[137]</sup>

### 3-Methylthio-2-naphthyl trifluoromethanesulfonate (**193**)<sup>[137]</sup>



3-methylthio-2-naphthol ( <b>213</b> ) [M 190.26]	1.00 eq	0.474 mmol	0.090 mg
trifluoromethanesulfonic anhydride [M 282.14; p 1.68]	1.15 eq	0.545 mmol	0.09 mL
pyridine [M 79.10]	2.75 eq	1.30 mmol	0.11 mL

To a solution of naphthol **213** (0.090 mg, 0.474 mmol, 1.00 eq) and pyridine (0.11 mL, 1.30 mmol, 2.75 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL) was added trifluoromethanesulfonic anhydride (0.09 mL, 0.545 mmol, 1.15 eq) at 0 °C. The reaction mixture was slowly (18 h) warmed to rt. Afterwards water (0.2 mL) and HCl (4 M in water, 4.0 mL) were added. The mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 5.0 mL), washed with brine (3x 5.0 mL) and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and gave triflate **193** (0.150 mg, 465 μmol, 98%) as brown oil, which crystallised in a freezer.

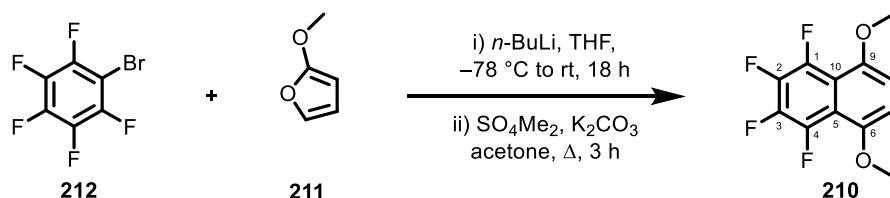
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.83-7.78 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>, 6&9-*H*), 7.74 (s, 1H, CH<sub>Ar</sub>, 4-*H*), 7.70 (s, 1H, CH<sub>Ar</sub>, 1-*H*), 7.58-7.47 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>, 7&8-*H*), 2.60 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 145.5 (CH<sub>Ar</sub>), 132.9 (CH<sub>Ar</sub>), 131.1 (C<sub>quart</sub>), 127.9 (CH<sub>Ar</sub>), 127.8 (CH<sub>Ar</sub>), 126.9 (CH<sub>Ar</sub>), 126.9 (CH<sub>Ar</sub>), 126.8 (CH<sub>Ar</sub>), 125.6 (C<sub>quart</sub>), 121.7 (CH<sub>Ar</sub>), 119.6 (CF<sub>3</sub>), 15.9 (SCH<sub>3</sub>).

<sup>19</sup>F-NMR: (282 MHz, CFCl<sub>3</sub> in CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -74.0$  (CF<sub>3</sub>).

The analytical data are in accordance with the literature.<sup>[137]</sup>

### 1,2,3,4-Tetrafluoro-5,8-dimethoxynaphthalene (**210**)



bromopentafluorobenzene ( <b>212</b> ) [M 246.96; $\rho$ 1.98]	1.00 eq	33.6 mmol	4.19 mL
<i>n</i> -butyllithium [2.5 M in hexane]	1.10 eq	36.9 mmol	14.8 mL
2-methoxyfuran ( <b>211</b> ) [M 246.96; $\rho$ 1.98]	1.50 eq	50.4 mmol	4.64 mL
dimethyl sulfate [M 126.13; $\rho$ 1.33]	3.00 eq	101 mmol	9.56 mL
potassium carbonate [M 138.21]	3.00 eq	101 mmol	13.9 g
triethylamine [M 101.19; $\rho$ 0.72]	4.50 eq	151 mmol	21.1 mL

To a solution of bromopentafluorobenzene (**212**, 4.19 mL, 33.6 mmol, 1.00 eq) in Et<sub>2</sub>O (140 mL) was added *n*-butyllithium (2.5 M in hexane, 14.8 mL, 36.9 mmol, 1.10 eq) over a period of 15 min at  $-78^{\circ}\text{C}$ . The mixture was stirred further 15 min before 2-methoxyfuran (**211**, 4.64 mL, 50.4 mmol, 1.50 eq) was added in one portion at the same temperature and the orange mixture was slowly warmed to rt (18 h). The reaction mixture was poured into HCl (1 M in water, 100 mL), extracted with Et<sub>2</sub>O (3x 50.0 mL), washed with brine (25.0 mL) and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

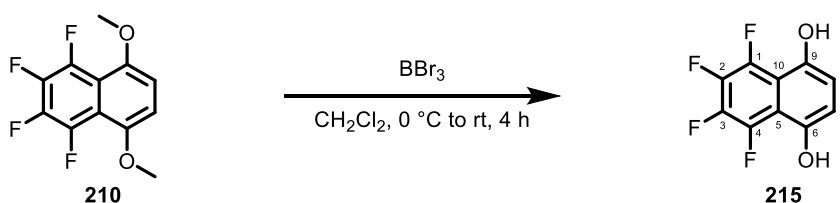
The residue was dried *in vacuo*, dissolved in acetone (70.0 mL), dimethyl sulfate (9.56 mL, 101 mmol, 3.00 eq) and potassium carbonate (13.9 g, 101 mmol, 3.00 eq) were added and the resulting suspension was heated to reflux ( $60^{\circ}\text{C}$ ; oilbath) for 3 h. After cooling to rt the mixture was filtered over kieselguhr and the filtrate concentrated. The residue was dissolved in Et<sub>2</sub>O (120 mL) and triethylamine (21.1 mL, 151 mmol, 4.50 eq) was added at  $0^{\circ}\text{C}$  and stirred for 30 min. HCl (3 M in water, 21.0 mL) was added at  $0^{\circ}\text{C}$  to neutralise the mixture, extracted with Et<sub>2</sub>O (3x 50.0 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrated under reduced pressure and purified by sublimation ( $120^{\circ}\text{C}$ ,  $2.0 \times 10^{-2}$  mbar) to obtain dimethoxynaphthalene **210** (4.78 g, 18.4 mmol, 55%) as yellow needles.

m.p.: 140-142  $^{\circ}\text{C}$ .

- <sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.79 (s, 2H, 2x CH<sub>Ar</sub>), 3.92 (s, 6H, 2x OCH<sub>3</sub>).
- <sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 149.2 (2C, 2x C<sub>Ar</sub>OCH<sub>3</sub>, 6&9-C), 144.2-142.0 (m, 2C, 2x C<sub>Ar</sub>F, 2&3-CF), 138.7 (dt, *J* = 251.5, 15.4, 4.9 Hz, 2C, 2x C<sub>Ar</sub>F, 1&4-CF), 113.6 (t, *J* = 5.5 Hz, 2C, 2x C<sub>quart</sub>, 5&10), 106.9 (2C, 2x CH<sub>Ar</sub>, 7&8-CH), 56.6 (2C, 2x CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>).
- <sup>19</sup>F-NMR:** (282 MHz; CFCl<sub>3</sub> in CDCl<sub>3</sub>): δ = -143.6 - -143.7 (m, 2F, 2x C<sub>Ar</sub>F), -159.3 - -159.4 (m, 2F, 2x C<sub>Ar</sub>F).
- IR (neat):** 3018 (w), 2965 (w), 2945 (w), 2846 (w), 1779 (w), 1741 (w), 1655 (w), 1613 (m), 1577 (w), 1502 (w), 1481 (s), 1388 (s), 1361 (w), 1330 (w), 1270 (w), 1239 (m), 1194 (w), 1148 (w), 1099 (w), 1039 (w), 990 (s), 894 (w), 856 (w), 830 (w), 802 (m), 779 (w), 717 (m), 672 (w), 602 (w), 571 (w), 505 (w), 472 (w), 425 (w).
- HRMS (EI+):** *m/z calc.* for C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>F<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 260.0460 [M]<sup>+</sup>; found: 260.0449.

The analytical data are in accordance with the literature.<sup>[142]</sup>

## Dinaphthol 215



dimethoxynaphthalene <b>210</b> [M 260.19]	1.00 eq	3.84 mmol	1.00 g
boron tribromide [1 M in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ]	2.20 eq	8.46 mmol	8.46 mL

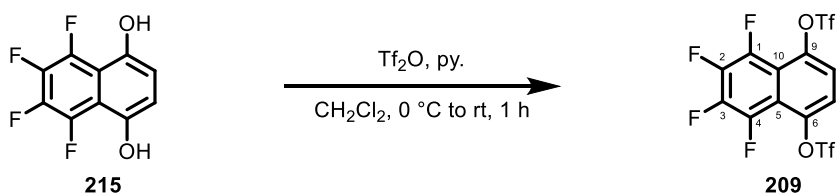
To a solution of dimethoxynaphthalene **210** (1.00 g, 3.84 mmol, 1.00 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (23.0 mL) was added a solution of boron tribromide (1.0 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 8.46 mL, 8.46 mmol, 2.20 eq) at 0 °C. The reaction mixture was slowly (4 h) warmed to rt. Afterwards ice (approximately 4.0 g) was added to the mixture at 0 °C, the layers were separated. The aq. layer was extracted with EtOAc (3x 15.0 mL) and the combined org. layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and gave dinaphthol **215** (892 mg, 3.84 mmol, quant.) as white solid.

In case of impurities the product can be purified by sublimation (100 °C, 2.8x 10<sup>-2</sup> mbar).

**m.p.:** 130 °C (decomposition).

- <sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 9.69 (s, 2H, 2x OH), 6.91 (s, 2H, 2x CH<sub>Ar</sub>).
- <sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 144.9 (2C, 2x C<sub>Ar</sub>OH, 6&9-C), 143.4-141.2 (m, 2C, 2x C<sub>Ar</sub>F, 2&3-CF), 137.8-135.7 (m, 2C, 2x C<sub>Ar</sub>F, 1&4-CF), 112.1 (2C, 2x CH<sub>Ar</sub>, 7&8-CH), 111.9 (t, *J* = 6.3 Hz, 2C, 2x C<sub>quart</sub>, 5&10).
- <sup>19</sup>F-NMR:** (282 MHz; CFCl<sub>3</sub> in DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = -143.8 (m<sub>c</sub>, 2F, 2x C<sub>Ar</sub>F), -161.5 (m<sub>c</sub>, 2F, 2x C<sub>Ar</sub>F).
- IR (neat):** 3274 (m), 1660 (w), 1622 (m), 1501 (m), 1452 (w), 1427 (w), 1350 (s), 1262 (w), 1230 (m), 1139 (w), 1071 (m), 919 (m), 872 (s), 817 (s), 706 (m), 602 (w), 572 (w), 544 (m), 459 (w), 436 (w).
- HRMS (ESI-):** *m/z* calc. for C<sub>10</sub>H<sub>3</sub>F<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 231.0064 [M-H]<sup>-</sup>; found: 231.0066.

### Dinaphthyltriflate **209**



dinaphthol <b>215</b> [M 132.13]	1.00 eq	1.31 mmol	304 mg
trifluoromethanesulfonic anhydride [M 282.14; p 1.68]	2.50 eq	3.27 mmol	0.55 mL
pyridine [M 79.10; p 0.98]	2.50 eq	3.27 mmol	0.26 mL

To a solution of dinaphthol **215** (304 mg, 1.31 mmol, 1.00 eq) and pyridine (0.26 mL, 3.27 mmol, 2.50 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14.0 mL) was added trifluoromethanesulfonic anhydride (0.55 mL, 3.27 mmol, 2.50 eq) dropwise at 0 °C. Upon addition the ice bath was removed and the mixture was stirred for 45 min at rt. Afterwards water (7.0 mL) and HCl (3 M in water, 10.0 mL) were added. The mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x 15.0 mL), washed with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (3x 5.0 mL), extracted as before, washed with brine (10.0 mL) and the combined org. layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and gave dinaphthyltriflate **209** (648 mg, 1.31 mmol, quant.) as brown oil.

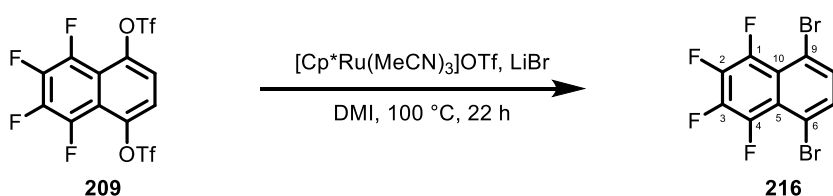
- <sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.57 (s, 2H, 2x CH<sub>Ar</sub>).
- <sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 142.3 (2C, 2x C<sub>Ar</sub>OTf, 6&9-C), 142.9-140.7 (m, 2C, 2x C<sub>Ar</sub>F, 1&4-CF), 141.9-139.5 (m, 2C, 2x C<sub>Ar</sub>F, 2&3-CF), 121.2 (2C, 2x CH<sub>Ar</sub>, 7&8-CH), 118.7 (q, *J* = 321.0 Hz, 2C, 2x SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 115.4 (m<sub>c</sub>, 2C, 2x C<sub>quart</sub>, 5&10).

**<sup>19</sup>F-NMR:** (282 MHz; CFCl<sub>3</sub> in CDCl<sub>3</sub>): δ = -72.9 - -73.0 (m, 6F, 2x CF<sub>3</sub>), -142.5 (m<sub>c</sub>, 2F, 2x C<sub>Ar</sub>F), -150.0 (m<sub>c</sub>, 2F, 2x C<sub>Ar</sub>F).

**IR (neat):** 3116 (w), 2925 (w), 1788 (w), 1664 (w), 1627 (w), 1528 (w), 1492 (m), 1431 (m), 1395 (s), 1325 (w), 1213 (s), 1179 (w), 1134 (m), 1073 (w), 1031 (w), 991 (w), 924 (s), 884 (w), 866 (m), 804 (w), 780 (w), 741 (w), 706 (w), 663 (w), 638 (w), 603 (m), 513 (w), 441 (w).

**HRMS (EI+):** *m/z* calc. for C<sub>12</sub>H<sub>2</sub>F<sub>10</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: 495.9151 [M]<sup>+</sup>; found: 495.9133.

### Dibromide **216**



aryl triflate <b>209</b> [M 496.25]	1.00 eq	0.202 mmol	100 mg
lithium bromide [M 86.85]	5.00 eq	1.01 mmol	87.5 mg
[Cp*Ru(MeCN) <sub>3</sub> ]OTf [M 508.52]	0.05 eq	0.010 mmol	5.0 mg

Under argon atmosphere lithium bromide (87.5 mg, 1.01 mmol, 5.00 eq) and [Cp\*Ru(MeCN)<sub>3</sub>]OTf (5.0 mg, 0.010 mmol, 0.05 eq) were added to aryl triflate **209** (100 mg, 0.202 mmol, 1.00 eq) in DMI (2.0 mL). The reaction mixture was placed in a preheated 100 °C oil bath and stirred 22 h at this temperature. After GC/MS analysis showed full conversion the reaction mixture was purified over a short plug of silica gel (*n*-pentane) and gave dibromide **216** (51.5 mg, 0.144 mmol, 72%) as white solid.

**TLC:** R<sub>f</sub> = 0.63 (*n*-pentane).

**m.p.:** 113-115 °C (*n*-pentane).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.63 (s, 2H, 2x CH<sub>Ar</sub>).

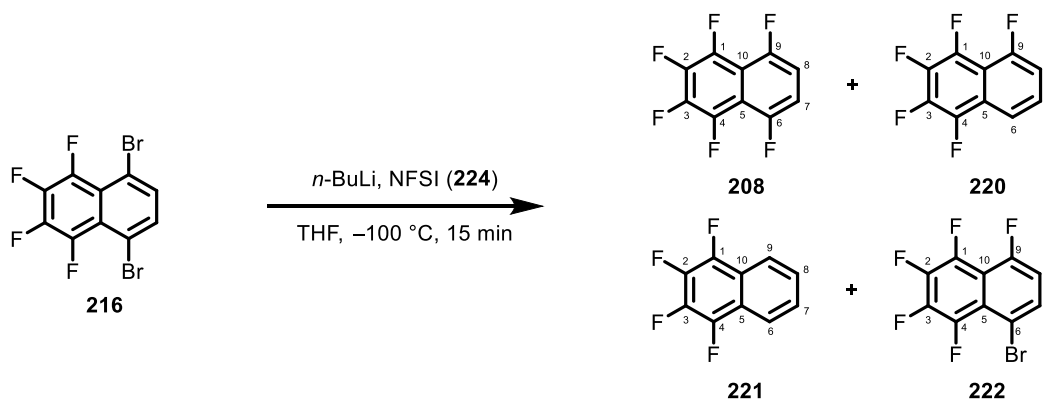
**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 143.9-141.6 (m, 2C, 2x C<sub>Ar</sub>F, 2&3-CF), 140.9-138.6 (m, 2C, 2x C<sub>Ar</sub>F, 1&4-CF), 134.5 (2C, 2x CH<sub>Ar</sub>, 7&8-CH), 120.5 (2C, 2x C<sub>quart</sub>, 5&10), 114.5 (2C, 2x C<sub>Ar</sub>Br, 6&9-CBr).

**<sup>19</sup>F-NMR:** (282 MHz; CFCl<sub>3</sub> in CDCl<sub>3</sub>): δ = -138.8 (m<sub>c</sub>, 2F, 2x C<sub>Ar</sub>F), -154.5 (m<sub>c</sub>, 2F, 2x C<sub>Ar</sub>F).

**IR** (neat): 3086 (w), 2925 (w), 2854 (w), 2518 (w), 1880 (w), 1796 (w), 1653 (m), 1603 (w), 1576 (m), 1519 (s), 1470 (m), 1449 (w), 1366 (s), 1336 (w), 1296 (w), 1277 (m), 1248 (w), 1208 (w), 1134 (s), 1112 (w), 1051 (w), 1021 (w), 990 (m), 870 (m), 824 (s), 765 (m), 724 (w), 615 (m), 533 (w), 497 (w), 420 (w).

**HRMS** (EI+):  $m/z$  calc. for  $C_{10}H_2Br_2F_4$ : 355.8465  $[M]^+$ ; found: 355.8459.

### Hexafluoronaphthalene **208**



dibromide <b>216</b> [M 357.93]	1.00 eq	1.00 mmol	356 mg
<i>N</i> -fluorobenzenesulfonimide ( <b>224</b> ) [M 315.34]	4.00 eq	4.00 mmol	1.30 g
<i>n</i> -butyllithium [2.5 M in hexane]	2.10 eq	2.10 mmol	0.84 mL

To dibromide **216** (356 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq) in THF (19.0 mL) was added in one portion *n*-butyllithium (2.5 M in hexane, 0.84 mL, 2.10 mmol, 2.10 eq) at  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  (dark brown solution). After stirring for 5 min *N*-fluorobenzenesulfonimide (**224**, 1.30 g, 4.00 mmol, 4.00 eq) was added in one portion at the same temperature (colour changed from dark brown to orange). After the reaction mixture reached  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , water (2.0 mL) was added to the solution. The layers were separated and the aq. layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x 10.0 mL). The combined org. layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and carefully concentrated by rotary evaporation (**CAUTION**; the products are volatile; at  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  max 300 mbar). Column chromatography on silica gel (*n*-pentane) gave hexafluoronaphthalene **208** (155 mg, 0.656 mmol, 66%), pentafluoronaphthalene **220** (35.1 mg, 0.161 mmol, 16%) and tetrafluoronaphthalene **221** (14.5 mg, 0.073 mmol, 7%) as white solids.

Once bromo pentafluoronaphthalene **222** was isolated in small quantities as white solid.

*Analytical data for hexafluoronaphthalene 208:*

<b>TLC:</b>	$R_f = 0.49$ ( <i>n</i> -pentane).
<b>m.p.:</b>	63-65 °C ( <i>n</i> -pentane).
<b><sup>1</sup>H-NMR:</b>	(500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta = 7.16$ (m <sub>c</sub> , 2H, CH <sub>Ar</sub> ).
<b><sup>13</sup>C-NMR:</b>	(125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta = 154.1$ -151.9 (m, 2C, 2x C <sub>Ar</sub> F), 142.7-140.5 (m, 2C, 2x C <sub>Ar</sub> F), 140.5-138.2 (m, 2C, 2x C <sub>Ar</sub> F), 112.4 (m <sub>c</sub> , 2C, 2x CH <sub>Ar</sub> ), 111.9 (m <sub>c</sub> , 2C, 2x C <sub>quart</sub> ).
<b><sup>19</sup>F-NMR:</b>	(282 MHz; CFCl <sub>3</sub> in CDCl <sub>3</sub> ): $\delta = -121.4$ - -121.8 (m, 2F, 2x C <sub>Ar</sub> F), -145.2 - -145.6 (m, 2F, 2x C <sub>Ar</sub> F), -155.4 - -155.5 (m, 2F, 2x C <sub>Ar</sub> F).
<b>IR (neat):</b>	2927 (w), 2856 (w), 1732 (w), 1660 (w), 1620 (m), 1524 (w), 1486 (s), 1462 (w), 1409 (w), 1390 (s), 1353 (w), 1309 (w), 1257 (w), 1232 (m), 1179 (w), 1153 (w), 1103 (w), 1081 (m), 1030 (m), 991 (w), 904 (m), 846 (w), 827 (m), 797 (w), 743 (w), 665 (w), 648 (m), 586 (w), 509 (w), 424 (w).
<b>HRMS (EI+):</b>	$m/z$ calc. for C <sub>10</sub> H <sub>2</sub> F <sub>6</sub> : 236.0061 [M] <sup>+</sup> ; found: 236.0060.

*Analytical data for pentafluoronaphthalene 220:*

<b>TLC:</b>	$R_f = 0.64$ ( <i>n</i> -pentane).
<b>m.p.:</b>	58-60 °C ( <i>n</i> -pentane).
<b><sup>1</sup>H-NMR:</b>	(300 MHz, CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ): $\delta = 7.85$ (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, CH <sub>Ar</sub> , 6- <i>H</i> ), 7.56 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> , 7- <i>H</i> ), 7.29 (m <sub>c</sub> , 1H, CH <sub>Ar</sub> , 8- <i>H</i> ).
<b><sup>19</sup>F-NMR:</b>	(282 MHz; CFCl <sub>3</sub> in CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ): $\delta = -116.6$ - -116.9 (m, C <sub>Ar</sub> F), -145.5 - -145.8 (m, C <sub>Ar</sub> F), -148.8 (t, $J = 17.2$ Hz, C <sub>Ar</sub> F), -157.3 (m <sub>c</sub> , C <sub>Ar</sub> F), -158.1 (m <sub>c</sub> , C <sub>Ar</sub> F).
<b>IR (neat):</b>	1667 (m), 1625 (s), 1604 (w), 1519 (m), 1485 (s), 1406 (s), 1375 (m), 1267 (w), 1235 (m), 1169 (w), 1138 (m), 1079 (s), 1003 (s), 908 (w), 890 (s), 843 (m), 796 (s), 743 (m), 697 (w), 665 (w), 651 (w), 603 (m), 566 (m), 514 (w), 490 (w), 460 (w), 414 (w).
<b>HRMS (EI+):</b>	$m/z$ calc. for C <sub>10</sub> H <sub>3</sub> F <sub>5</sub> : 218.0154 [M] <sup>+</sup> ; found: 218.0157.

*Analytical data for tetrafluoronaphthalene 221:*

<b>TLC:</b>	$R_f = 0.77$ ( <i>n</i> -pentane).
-------------	------------------------------------



---

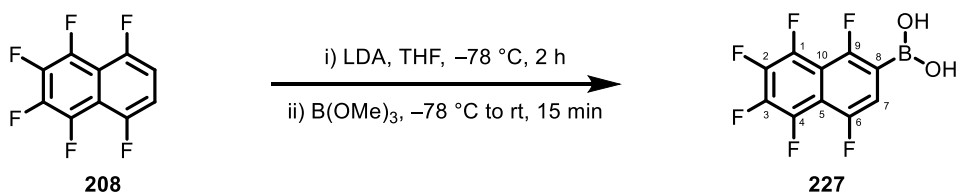
<b>m.p.:</b>	107 °C ( <i>n</i> -pentane).
<b><sup>1</sup>H-NMR:</b>	(250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 8.08-8.04 (m, 2H, 6&9-H), 7.63-7.59 (m, 2H, 7&8-H).
<b><sup>13</sup>C-NMR:</b>	Due to low quantities and peak splitting, regarding C-F coupling, a <sup>13</sup> C-spectrum couldn't be recorded.
<b><sup>19</sup>F-NMR:</b>	(235 MHz; CFCl <sub>3</sub> in CDCl <sub>3</sub> ): δ = -151.1 - -151.2 (m, C <sub>Ar</sub> F), -159.7 - -159.8 (m, C <sub>Ar</sub> F).
<b>IR (neat):</b>	2959 (w), 2928 (m), 2858 (w), 1663 (w), 1609 (m), 1514 (w), 1490 (w), 1468 (s), 1413 (w), 1384 (s), 1287 (w), 1267 (w), 1210 (w), 1115 (w), 1078 (w), 1037 (s), 949 (w), 920 (w), 875 (m), 798 (w), 760 (s), 657 (w), 628 (m), 597 (w), 445 (w).
<b>HRMS (EI+):</b>	<i>m/z calc.</i> for C <sub>10</sub> H <sub>4</sub> F <sub>4</sub> : 200.0249 [M] <sup>+</sup> ; found: 200.0241.

The analytical data are in accordance with the literature.<sup>[182]</sup>

*Analytical data for bromo pentafluoronaphthalene 222:*

<b>TLC:</b>	R <sub>f</sub> = 0.38 ( <i>n</i> -pentane).
<b><sup>1</sup>H-NMR:</b>	(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 7.78-7.74 (m, 1H, CH <sub>Ar</sub> , 7- <i>H</i> ), 7.10-7.04 (m, 1H, CH <sub>Ar</sub> , 8- <i>H</i> ).
<b><sup>13</sup>C-NMR:</b>	Due to low quantities and peak splitting, regarding C-F coupling, a <sup>13</sup> C-spectrum couldn't be recorded.
<b><sup>19</sup>F-NMR:</b>	(282 MHz; CDCl <sub>3</sub> ): δ = -116.1 - -116.4 (m, C <sub>Ar</sub> F), -140.2 - -140.3 (m, C <sub>Ar</sub> F), -143.4 - -143.8 (t, <i>J</i> = 17.2 Hz, C <sub>Ar</sub> F), -153.4 - -153.6 (m <sub>c</sub> , C <sub>Ar</sub> F), -155.1 - -155.3 (m <sub>c</sub> , C <sub>Ar</sub> F).
<b>IR (neat):</b>	2927 (w), 2856 (w), 1732 (w), 1660 (w), 1620 (m), 1524 (w), 1486 (s), 1462 (w), 1409 (w), 1390 (s), 1353 (w), 1309 (w), 1257 (w), 1232 (m), 1179 (w), 1153 (w), 1103 (w), 1081 (m), 1030 (m), 991 (w), 904 (m), 846 (w), 827 (m), 797 (w), 743 (w), 665 (w), 648 (m), 586 (w), 509 (w), 424 (w).
<b>HRMS (EI+):</b>	<i>m/z calc.</i> for C <sub>10</sub> H <sub>2</sub> BrF <sub>5</sub> : 295.9260 and 297.9239 [M] <sup>+</sup> ; found: 295.9253 and 297.9230.

## Boronic acid **227**



hexafluoronaphthalene <b>208</b> [M 236.12]	1.00 eq	0.661 mmol	156 mg
diisopropyl amine [M 101.19; ρ 0.72]	1.05 eq	0.694 mmol	97.0 µL
<i>n</i> -butyllithium [2.5 M in hexane]	1.00 eq	0.661 mmol	264 µL
methyl borate [M 103.91; ρ 0.93]	1.50 eq	0.991 mmol	110 µL

To a solution of diisopropyl amine (97.0 µL, 0.694 mmol, 1.05 eq) in THF (4.0 mL, precooled to 0 °C) was added *n*-butyllithium (2.5 M in hexane; 264 µL, 0.661 mmol, 1.00 eq) and stirred for 10 min at 0 °C. A solution of hexafluoronaphthalene **208** (156 mL, 0.661 mmol, 1.00 eq) in THF (2.0 mL) was added to the precooled LDA solution at -78 °C. The solution was stirred 2 h at -78 °C before methyl borate (110 µL, 0.991 mmol, 1.50 eq) was added in one portion and the cooling bath was removed. After 15 min (colour change from red to yellow) HCl (3 M in water, 9.0 mL) was added. The mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x 10.0 mL) and the combined org. layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and too the resulting oil *n*-pentane was added upon which a solid participated. The solid was collected after filtration and washed with *n*-pentane to afford boronic acid **227** (129 mg, 0.461 mmol, 70%) as white solid.

**m.p.:** 269-271 °C (*n*-pentane).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.58-7.51 (m, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 5.13 (d, 2H, B(OH)<sub>2</sub>).

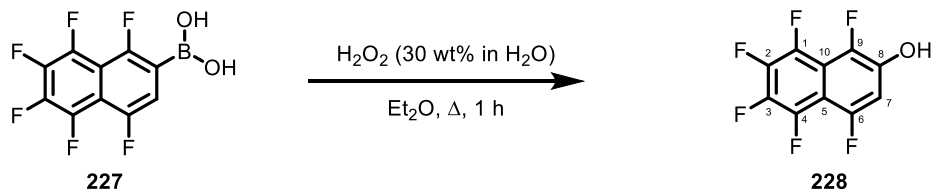
**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): δ = 158.5-156.4 (m, C<sub>Ar</sub>F), 153.9-151.9 (m, C<sub>Ar</sub>F), 143.8-143.1 (m, C<sub>Ar</sub>F), 141.8-141.1 (m, C<sub>Ar</sub>F), 139.5-139.1 (m, C<sub>Ar</sub>F), 134.4-134.3 (m, C<sub>Ar</sub>F), 117.9-117.6 (m, C<sub>Ar</sub>B(OH)<sub>2</sub>), 115.7-115.6 (m, CH<sub>Ar</sub>), 113.7-113.4 (m, C<sub>quart</sub>), 112.6-112.3 (m, C<sub>quart</sub>).

**<sup>19</sup>F-NMR:** (235 MHz; CFCl<sub>3</sub> in CDCl<sub>3</sub>): δ = -116.9 (m<sub>C</sub>, C<sub>Ar</sub>F), -121.9 (m<sub>C</sub>, C<sub>Ar</sub>F), -143.9 (m<sub>C</sub>, C<sub>Ar</sub>F), -145.0 (m<sub>C</sub>, C<sub>Ar</sub>F), -153.2 (m<sub>C</sub>, C<sub>Ar</sub>F), -154.9 (m<sub>C</sub>, C<sub>Ar</sub>F).

**IR (neat):** 3343 (w, br), 1662 (w), 1635 (w), 1599 (w), 1521 (w), 1491 (m), 1403 (s), 1352 (w), 1299 (m), 1247 (w), 1173 (w), 1121 (w), 1094 (s), 1041 (w), 944 (m),

916 (s), 898 (w), 849 (w), 828 (m), 793 (m), 756 (w), 711 (w), 677 (w), 656 (w), 570 (w), 549 (m), 459 (w).

## Naphthol 228



boronic acid <b>227</b> [M 279.93]	1.00 eq	0.161 mmol	45.0 mg
hydrogen peroxide (30 wt% in water) [M 34.01; p 1.11]	12.0 eq	2.19 mmol	197 $\mu\text{L}$

To a suspension of boronic acid **227** (45.0 mg, 0.161 mmol, 1.00 eq) in Et<sub>2</sub>O (3.0 mL) was added dropwise a solution of hydrogen peroxide (30 wt% in water, 197  $\mu\text{L}$ , 2.19 mmol, 12.0 eq) and the mixture was refluxed for 1 h. The layers were separated, extracted with Et<sub>2</sub>O (2x 10.0 mL) and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Column chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) gave naphthol **228** (39.8 mg, 0.158 mmol, 98%) as yellow solid.

**TLC:**  $R_f = 0.34$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**m.p.:** 74-75 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.04$  (m<sub>c</sub>, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 5.62 (s, br, 1H, OH).

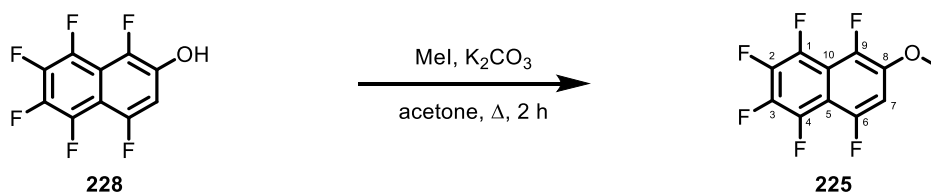
**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 154.5$ -152.3 (m, C<sub>Ar</sub>F), 142.8-140.6 (m, C<sub>Ar</sub>F), 141.5 (m<sub>c</sub>, C<sub>Ar</sub>OH), 141.3-139.1 (m, C<sub>Ar</sub>F), 140.9-138.7 (m, C<sub>Ar</sub>F), 140.7-138.5 (m, C<sub>Ar</sub>F), 138.5-136.3 (m, C<sub>Ar</sub>F), 117.2 (m<sub>c</sub>, C<sub>quart</sub>), 111.8 (m<sub>c</sub>, C<sub>quart</sub>), 105.8 (d, <sup>2</sup>J = 25.4 Hz, CH<sub>Ar</sub>).

**<sup>19</sup>F-NMR:** (235 MHz; CFCl<sub>3</sub> in CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -118.5$  - -118.9 (m, C<sub>Ar</sub>F), -145.3 - -145.8 (m, C<sub>Ar</sub>F), -148.5 - -148.9 (m, C<sub>Ar</sub>F), -154.8 - -155.0 (m, C<sub>Ar</sub>F), -155.4 - -155.7 (m, C<sub>Ar</sub>F), -159.7 - -159.9 (m, C<sub>Ar</sub>F).

**IR (neat):** 3571 (w), 3328 (br, m), 3080 (w), 1705 (w), 1644 (s), 1550 (w), 1499 (w), 1483 (m), 1396 (s), 1307 (w), 1251 (w), 1229 (m), 1155 (m), 1137 (w), 1098 (m), 1034 (w), 978 (w), 920 (s), 844 (s), 782 (m), 702 (w), 685 (w), 623 (w), 597 (m), 549 (w), 512 (w), 477 (w), 430 (w), 409 (w).

**HRMS (APCI-):**  $m/z$  calc. for C<sub>10</sub>H<sub>1</sub>F<sub>6</sub>O: 250.9937 [M-H]<sup>-</sup>; found: 250.9944.

## Methoxynaphthalene **225**



naphthol <b>228</b> [M 252.12]	1.00 eq	0.178 mmol	45.0 mg
iodomethane [M 141.94; p 2.28]	1.50 eq	0.268 mmol	17 µL
potassium carbonate [M 138.21]	2.00 eq	0.357 mmol	49.3 mg

To a suspension of potassium carbonate (49.3 mg, 0.357 mmol, 2.00 eq) and naphthol **228** (45.0 mg, 0.178 mmol, 1.00 eq) in acetone (3.0 mL) was added iodomethane (17 µL, 0.268 mmol, 1.50 eq) in one portion and the mixture was refluxed for 2 h. The suspension was filtered over kieselguhr and the solvent evaporated. Column chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) gave methoxynaphthalene **225** (38.8 mg, 0.154 mmol, 86%) as yellow solid.

**TLC:**  $R_f = 0.86$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**m.p.:** 46-47 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

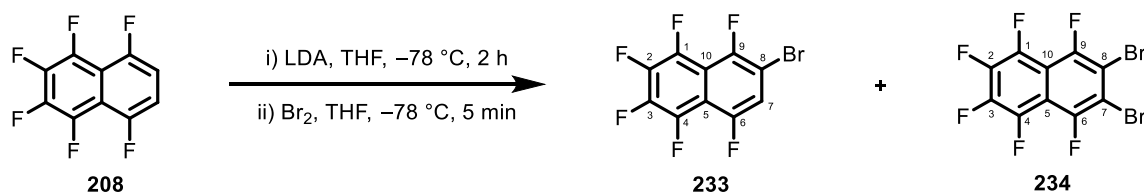
**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.08$  (dt, 1H,  $^3J = 13.2, 3.3$  Hz, CH<sub>Ar</sub>), 4.01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 154.3$ -152.1 (m, C<sub>Ar</sub>F), 144.9-144.8 (m, C<sub>Ar</sub>OCH<sub>3</sub>), 142.7-140.4 (m, 2C, 2x C<sub>Ar</sub>F), 141.9-139.5 (m, C<sub>Ar</sub>F), 140.5-138.5 (m, C<sub>Ar</sub>F), 137.3 (dt,  $J = 251.8, 15.3$  Hz, C<sub>Ar</sub>F), 116.7-116.5 (m, C<sub>quart</sub>), 112.4-112.2 (m, C<sub>quart</sub>), 103.3 (d,  $J = 25.1$  Hz, CH<sub>Ar</sub>), 57.7 (C<sub>Ar</sub>OCH<sub>3</sub>).

**<sup>19</sup>F-NMR:** (235 MHz; CFCl<sub>3</sub> in CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -118.4$  - -118.8 (m, C<sub>Ar</sub>F), -146.0 - -146.4 (m, C<sub>Ar</sub>F), -147.7 - -147.8 (m, 2F, 2x C<sub>Ar</sub>F), -155.2 - -155.4 (m, C<sub>Ar</sub>F), -159.7 - -159.9 (m, C<sub>Ar</sub>F).

**IR (neat):** 2962 (w), 2924 (w), 2855 (w), 1667 (w), 1640 (m), 1523 (w), 1502 (w), 1482 (w), 1406 (m), 1378 (w), 1259 (s), 1195 (w), 1154 (w), 1093 (w), 1061 (w), 1014 (s), 971 (w), 928 (w), 910 (w), 864 (w), 841 (w), 795 (s), 736 (w), 702 (w), 596 (w), 408 (w).

**HRMS (APCI+):**  $m/z$  calc. for C<sub>11</sub>H<sub>4</sub>F<sub>6</sub>O<sub>1</sub>: 266.0161 [M]<sup>+</sup>; found: 266.0168.

Naphthylbromide **233** and Dibromide **234**


hexafluoronaphthalene <b>208</b> [M 236.11]	1.00 eq	0.280 mmol	66.0 mg
diisopropyl amine [M 101.19; $\rho$ 0.72]	1.05 eq	0.293 mmol	41.0 $\mu$ L
<i>n</i> -butyllithium [2.5 M in hexane]	1.00 eq	0.280 mmol	112 $\mu$ L
bromine [M 159.81; $\rho$ 3.12]	1.05 eq	0.293 mmol	15.0 $\mu$ L

To a solution of diisopropyl amine (41.0  $\mu$ L, 0.293 mmol, 1.05 eq) in THF (3.0 mL, precooled to 0 °C) was added *n*-butyllithium (2.5 M in hexane; 112  $\mu$ L, 0.280 mmol, 1.00 eq) and stirred for 10 min at 0 °C. A solution of hexafluoronaphthalene **208** (66.0 mg, 0.280 mmol, 1.00 eq) in THF (2.0 mL) was added to the precooled LDA solution at -78 °C. The solution was stirred 2 h at -78 °C before a solution of bromine (15.0  $\mu$ L, 0.293 mmol, 1.05 eq) in THF (1.0 mL) was added in one portion. After 5 min a solution of 20% aq. Na<sub>2</sub>S<sub>3</sub>O<sub>4</sub> solution (5.0 mL) was added and the mixture was warmed to rt. The layers were separated and the aq. layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (2x 5.0 mL) and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and column chromatography on silica gel (*n*-pentane) gave bromide **233** (75.5 mg, 0.239 mmol, 86%) and perhalogenated naphthalene **234** (11.0 mg, 0.028 mmol, 10%) both as white solids.

*Analytical data for bromide 233:*

**TLC:**  $R_f$  = 0.51 (*n*-pentane).

**m.p.:** 60-63 °C (*n*-pentane).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.38 (m<sub>c</sub>, 1H, CH<sub>Ar</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 153.3-151.1 (m, C<sub>Ar</sub>F), 151.1-148.8 (m, C<sub>Ar</sub>F), 150.7-148.6 (m, C<sub>Ar</sub>F), 142.7-140.2 (m, C<sub>Ar</sub>F), 141.9-138.7 (m, C<sub>Ar</sub>F), 140.5-138.2 (m, C<sub>Ar</sub>F), 116.6 (d,  $J$  = 25.0 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 111.8-110.7 (m, C<sub>quart</sub>), 111.5-111.3 (m, C<sub>Ar</sub>Br), 106.2-105.9 (m, C<sub>quart</sub>).

**<sup>19</sup>F-NMR:** (235 MHz; CFCl<sub>3</sub> in CDCl<sub>3</sub>): δ = −105.3 - −105.7 (m, C<sub>Ar</sub>F), −114.5 - −119.8 (m, C<sub>Ar</sub>F), −143.5 - −144.0 (m, C<sub>Ar</sub>F), −144.3 - −144.8 (m, C<sub>Ar</sub>F), −152.6 - −152.7 (m, C<sub>Ar</sub>F), −153.2 - −154.5 (m, C<sub>Ar</sub>F).

**IR (neat):** 1735 (w), 1663 (w), 1621 (m), 1522 (m), 1488 (s), 1435 (w), 1405 (s), 1375 (w), 1335 (w), 1251 (m), 1218 (w), 1178 (w), 1107 (w), 1082 (s), 1047 (w), 1009 (w), 937 (w), 915 (m), 857 (w), 827 (m), 800 (w), 756 (s), 735 (w), 658 (w), 642 (w), 597 (w), 567 (m), 545 (w), 463 (w).

**HRMS (EI+):** *m/z calc.* for C<sub>10</sub>H<sub>1</sub>Br<sub>1</sub>F<sub>6</sub>: 313.9164 [M]<sup>+</sup>; found: 313.9165.

*Analytical data for perhalogenated naphthalene 234:*

**TLC:** R<sub>f</sub> = 0.65 (*n*-pentane).

**m.p.:** 108-110 °C (*n*-pentane).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = no signal.

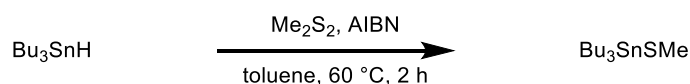
**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 151.2-149.0 (m, 2C, 2x C<sub>Ar</sub>F, 6&9-CF), 142.2-139.9 (m, 2C, 2x C<sub>Ar</sub>F, 2&3-CF), 141.1-138.8 (m, 2C, 2x C<sub>Ar</sub>F, 1&4-CF), 111.4 (m<sub>c</sub>, 2C, 2x C<sub>Ar</sub>Br, 7&8-CBr), 110.7-110.4 (m, 2C, 2x C<sub>quart</sub>, 5&10).

**<sup>19</sup>F-NMR:** (282 MHz; CFCl<sub>3</sub> in CDCl<sub>3</sub>): δ = −105.5 (m<sub>c</sub>, 2F, 2x C<sub>Ar</sub>F), −143.8 (m<sub>c</sub>, 2F, 2x C<sub>Ar</sub>F), −152.7 (m<sub>c</sub>, 2F, 2x C<sub>Ar</sub>F).

**IR (neat):** 1663 (w), 1601 (s), 1510 (m), 1469 (w), 1431 (w), 1394 (s), 1322 (w), 1278 (w), 1251 (w), 1105 (s), 1018 (w), 977 (w), 948 (m), 851 (m), 771 (w), 642 (m), 592 (w).

**HRMS (EI+):** *m/z calc.* for C<sub>10</sub>Br<sub>2</sub>F<sub>6</sub>: 391.8286 [M]<sup>+</sup>; found: 391.8271.

### Methylthiotri-*n*-butylstannane<sup>[183]</sup>



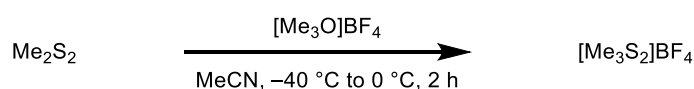
tri- <i>n</i> -butyltin hydride [M 292.07; ρ 1.08]	1.00 eq	1.79 mmol	0.50 mL
dimethyldisulfide [M 94.20; ρ 1.06]	1.05 eq	1.89 mmol	0.171 mL

To a solution of tri-*n*-butyltin hydride (0.50 mL, 1.79 mmol, 1.00 eq) and dimethyldisulfide (0.171 mL, 1.89 mmol, 1.05 eq) in toluene (1.0 mL) were added some traces of AIBN. The mixture was heated to 60 °C and stirred for 2 h. The reaction mixture was cooled to rt and all volatile compounds were removed *in vacuo* to afford methylthio tri-*n*-butylstannane (0.493 g, 1.46 mmol, 81%) as colourless oil.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.09 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 1.65-0.88 (m, 27H, 3x CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

The analytical data are in accordance with the literature.<sup>[183]</sup>

[Me<sub>3</sub>S<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub><sup>[184]</sup>



dimethyldisulfide [M 94.20; ρ 1.06]	1.00 eq	3.36 mmol	0.30 mL
-------------------------------------	---------	-----------	---------

trimethyloxonium tetrafluoroborate [M 148.91]	1.00 eq	3.36 mmol	500 mg
---	---------	-----------	--------

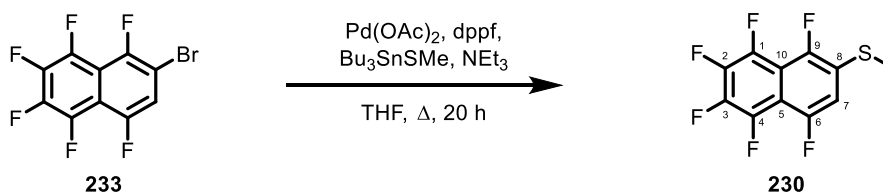
To a solution of trimethyloxonium tetrafluoroborate (500 mg, 3.36 mmol, 1.00 eq) in MeCN (3.0 mL) was added dimethyldisulfide (0.30 mL, 3.36 mmol, 1.00 eq) in one portion at −40 °C and stirred for 1 h. The mixture was warmed to 0 °C and further stirred for 1 h. To the solution was added Et<sub>2</sub>O (4.0 mL) at 0 °C, the white precipitate was filtered and gave [Me<sub>3</sub>S<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> (523 mg, 2.67 mmol, 79%) as white solid.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = 3.03 (s, 6H, S(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.81 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>).

**<sup>19</sup>F-NMR:** (282 MHz; CFCl<sub>3</sub> in CDCl<sub>3</sub>): δ = −150.5 (s, BF<sub>4</sub>).

The analytical data are in accordance with the literature.<sup>[185]</sup>

## Thiomethyl naphthalene 230



naphthyl bromide <b>233</b> [M 315.01]	1.00 eq	0.127 mmol	40.0 mg
Pd(OAc) <sub>2</sub> [M 224.51]	0.20 eq	0.025 mmol	5.8 mg
dppf [M 554.38]	0.40 eq	0.051 mmol	29.0 mg
Bu <sub>3</sub> SnSMe [M 337.15]	1.05 eq	0.133 mmol	45.0 mg
triethylamine [M 101.19; p 0.72]	2.10 eq	0.267 mmol	40.0 µL

To previously evacuated Pd(OAc)<sub>2</sub> (5.8 mg, 0.025 mmol, 20 mol%) and dppf (29.0 mg, 0.051 mmol, 40 mol%) was added THF (1.9 mL), naphthyl bromide **233** (40.0 mg, 0.127 mmol, 1.00 eq), Bu<sub>3</sub>SnSMe (45.0 mg, 0.133 mmol, 1.05 eq) and triethylamine (40.0 µL, 0.267 mmol, 2.10 eq). The reaction mixture was placed into a preheated oilbath (60 °C) and stirred for 20 h. After completion the mixture was washed with water (2.0 mL), the layers were separated. The aq. layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (2x 5.0 mL). The combined org. layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was evaporated under reduced pressure. Column chromatography on silica (*n*-pentane) gave thiomethyl naphthalene **230** (33.6 mg, 0.119 mmol, 93%) as colourless solid.

**TLC:**  $R_f = 0.65$  (*n*-pentane:Et<sub>2</sub>O; 9:1).

**m.p.:** 70-71 °C (*n*-pentane).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.13$  (m, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 2.56 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 153.9$ -151.7 (m, C<sub>Ar</sub>F), 150.1-148.1 (m, C<sub>Ar</sub>F), 142.6-140.4 (m, C<sub>Ar</sub>F), 141.8-139.6 (m, C<sub>Ar</sub>F), 140.9-138.6 (m, C<sub>Ar</sub>F), 139.7-137.4 (m, C<sub>Ar</sub>F), 124.8-124.6 (m, C<sub>Ar</sub>SCH<sub>3</sub>), 111.7-111.5 (m, C<sub>quart</sub>), 111.7 (d, <sup>2</sup>J = 24.9 Hz, CH<sub>Ar</sub>), 109.5-109.2 (m, C<sub>quart</sub>), 15.4 (d, <sup>4</sup>J = 3.2 Hz, SCH<sub>3</sub>).

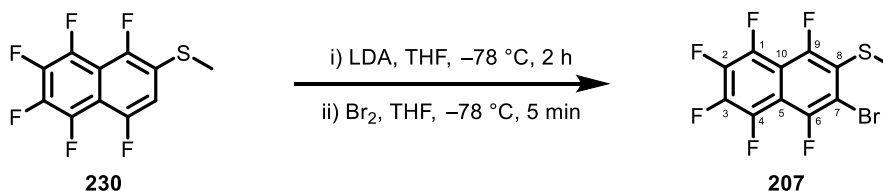
**<sup>19</sup>F-NMR:** (282 MHz; CFCl<sub>3</sub> in CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -120.0$  - -120.4 (m, C<sub>Ar</sub>F), -120.8 - -121.1 (m, C<sub>Ar</sub>F), -145.4 - -145.7 (m, C<sub>Ar</sub>F), -145.9 - -146.3 (m, C<sub>Ar</sub>F), -154.6 (m, C<sub>Ar</sub>F), -156.9 (m, C<sub>Ar</sub>F).



**IR** (neat): 2923 (w), 2853 (w), 1662 (m), 1615 (m), 1519 (w), 1484 (m), 1453 (w), 1403 (s), 1370 (w), 1335 (w), 1263 (w), 1244 (m), 1177 (w), 1102 (w), 1082 (m), 1019 (w), 976 (w), 944 (w), 916 (m), 854 (m), 828 (m), 750 (m), 722 (w), 676 (w), 661 (w), 602 (w), 569 (m), 474 (w).

**HRMS** (APCI+):  $m/z$  calc. for  $C_{11}F_6S_1$ : 281.9932  $[M]^+$ ; found: 281.9939.

### Thiomethyl bromohexafluoro naphthalene **207**



thiomethyl naphthalene <b>230</b> [M 282.20]	1.00 eq	0.155 mmol	43.8 mg
diisopropyl amine [M 101.19; $\rho$ 0.72]	1.05 eq	0.163 mmol	23.0 $\mu\text{L}$
<i>n</i> -butyllithium [2.5 M in hexane]	1.00 eq	0.155 mmol	62.0 $\mu\text{L}$
bromine [M 159.81; $\rho$ 3.12]	1.05 eq	0.163 mmol	8.0 $\mu\text{L}$

To a solution of diisopropyl amine (23.0  $\mu\text{L}$ , 0.163 mmol, 1.05 eq) in THF (1.5 mL, precooled to  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) was added *n*-butyllithium (2.5 M in hexane; 62.0  $\mu\text{L}$ , 0.155 mmol, 1.00 eq) and stirred for 10 min at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A solution of hexafluoronaphthalene **230** (43.8 mg, 0.155 mmol, 1.00 eq) in THF (0.5 mL) was added to the precooled LDA solution at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The solution was stirred 2 h at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  before a solution of bromine (8.0  $\mu\text{L}$ , 0.163 mmol, 1.05 eq) in THF (1.0 mL) was added in one portion. After 5 min a solution of 20% aq.  $\text{Na}_2\text{S}_3\text{O}_4$  solution (2.0 mL) was added and the mixture was warmed to rt. The layers were separated and the aq. layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (2x 4.0 mL) and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and column chromatography on silica gel (*n*-pentane) gave bromide **207** (48.3 mg, 0.134 mmol, 86%) as white solid.

**TLC:**  $R_f = 0.84$  (*n*-pentane).

**m.p.:**  $89\text{--}91\text{ }^{\circ}\text{C}$  (*n*-pentane).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.60$  (d,  $J = 1.9\text{ Hz}$ , 3H,  $\text{SCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 153.6\text{--}151.5$  (m,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{F}$ ),  $152.6\text{--}150.5$  (m,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{F}$ ),  $142.1\text{--}141.8$  (m,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{F}$ ),  $140.8\text{--}140.6$  (m,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{F}$ ),  $140.2\text{--}139.8$  (m,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{F}$ ),  $138.8\text{--}138.5$  (m,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{F}$ ),

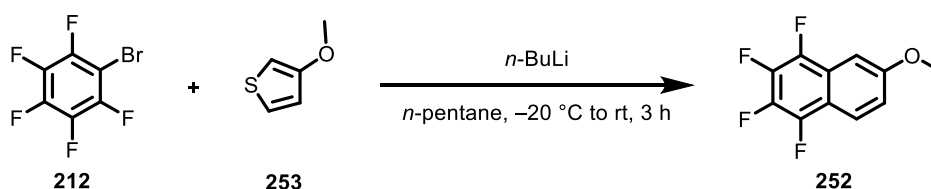
125.0-124.8 (m,  $C_{Ar}SCH_3$ ), 124.3-124.1 (m,  $C_{quart.}$ ), 113.0-112.8 (m,  $C_{Ar}Br$ ), 110.8-110.5 (m,  $C_{quart.}$ ), 18.7 (d,  $^4J = 8.1$  Hz,  $SCH_3$ ).

**$^{19}F$ -NMR:** (282 MHz;  $CFCl_3$  in  $CDCl_3$ ):  $\delta = -108.0$  -  $-108.4$  (m,  $C_{Ar}F$ ),  $-109.2$  -  $-109.5$  (m,  $C_{Ar}F$ ),  $-143.8$  -  $-144.2$  (m,  $C_{Ar}F$ ),  $-144.3$  -  $-144.7$  (m,  $C_{Ar}F$ ),  $-153.5$  -  $-153.7$  (m,  $C_{Ar}F$ ),  $-153.7$  -  $-153.9$  (m,  $C_{Ar}F$ ).

**IR** (neat): 2922 (m), 2853 (w), 1663 (w), 1593 (m), 1513 (m), 1466 (m), 1394 (s), 1319 (w), 1299 (w), 1263 (w), 1247 (w), 1102 (s), 1021 (w), 980 (w), 952 (m), 938 (w), 860 (m), 803 (w), 777 (w), 700 (w), 674 (w), 650 (m), 593 (w).

**HRMS** (APCI-):  $m/z$  calc. for  $C_{10}BrF_6S$ : 344.8803 and 346.8782  $[M-H]^-$ ; found: 344.8828 and 346.8807.

### 1,2,3,4-Tetrafluoro-6-methoxynaphthalene (**252**)<sup>[146]</sup>



3-methoxythiophene ( <b>253</b> ) [M 114.16; $\rho$ 1.14]	1.00 eq	7.77 mmol	0.80 mL
bromopentafluorobenzene ( <b>212</b> ) [M 246.96; $\rho$ 1.98]	2.50 eq	19.4 mmol	2.42 mL
$n$ -butyllithium [2.5 M in hexane]	2.00 eq	15.5 mmol	6.22 mL

To a solution of bromopentafluorobenzene (**212**, 2.42 mL, 19.4 mmol, 2.50 eq) and 3-methoxythiophene (**253**, 0.80 mL, 7.77 mmol, 1.00 eq) in  $n$ -pentane (40.0 mL) 40 mL) was added  $n$ -butyllithium (2.5 M in hexane, 6.22 mL, 15.5 mmol, 2.00 eq) dropwise  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The mixture was warmed to rt and stirred for 3 h and afterwards diluted with  $Et_2O$  (40.0 mL). The reaction mixture was poured into HCl (3 M in water, 15 mL), the layers separated and the org. layer was washed with 12% aq. NaOCl (15 mL), brine (10.0 mL) and dried over  $Na_2SO_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and column chromatography on silica gel ( $n$ -pentane) gave methoxynaphthalene **252** (1.05 g, 4.57 mmol, 59%) as white solid.

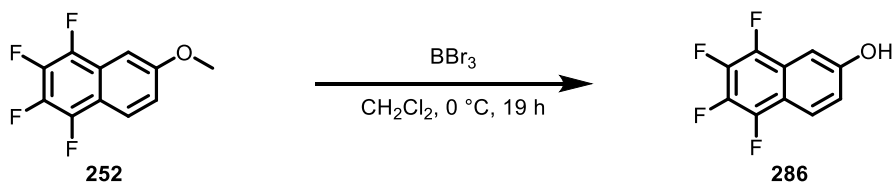
**TLC:**  $R_f = 0.24$  ( $n$ -pentane).

**$^1H$ -NMR:** (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.96$ - $7.91$  (m, 1H,  $CH_{Ar}$ ),  $7.23$ - $7.20$  (m, 2H,  $2 \times CH_{Ar}$ ), 3.95 (s, 3H,  $OCH_3$ ).

**<sup>19</sup>F-NMR:** (235 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ = -150.5 (m<sub>c</sub>, C<sub>Ar</sub>F), -151.9 (m<sub>c</sub>, C<sub>Ar</sub>F), -158.8 (m<sub>c</sub>, C<sub>Ar</sub>F), -163.4 (m<sub>c</sub>, C<sub>Ar</sub>F).

The analytical data are in accordance with the literature.<sup>[146]</sup>

### 5,6,7,8-Tetrafluoronaphthalen-2-ol (**286**)<sup>[146]</sup>



1,2,3,4-tetrafluoro-6-methoxynaphthalene (**252**)

[M 230.16]

1.00 eq    4.34 mmol    1.00 g

boron tribromide [1 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]

4.00 eq    17.4 mmol    17.4 mL

To a solution of methoxyether **252** (1.00 g, 4.34 mmol, 1.00 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25.0 mL) was added a solution of boron tribromide (1.0 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 17.4 mL, 17.4 mmol, 4.00 eq) at 0 °C. The reaction mixture was slowly (19 h) warmed to rt. Afterwards ice (approximately 2.0 g) was added and the layers were separated. The aq. layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x 20.0 mL) and the combined org. layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and column chromatography on silica gel (*n*-pentane:EtOAc; 5:1) gave naphthol **286** (0.939 mg, 4.35 mmol, quant.) as white solid.

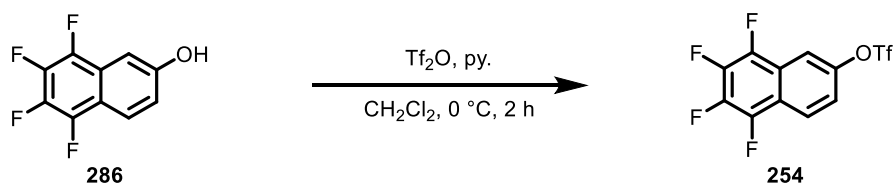
**TLC:**  $R_f$  = 0.44 (*n*-pentane:EtOAc).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.99-7.94 (m, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.32-7.30 (m, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.23-7.18 (m, 1H, CH<sub>Ar</sub>).

**<sup>19</sup>F-NMR:** (235 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ = -150.3 (m<sub>c</sub>, C<sub>Ar</sub>F), -151.8 (m<sub>c</sub>, C<sub>Ar</sub>F), -158.4 (m<sub>c</sub>, C<sub>Ar</sub>F), -163.1 (m<sub>c</sub>, C<sub>Ar</sub>F).

The analytical data are in accordance with the literature.<sup>[146]</sup>

5,6,7,8-Tetrafluoronaphthalen-2-yl trifluoromethansulfonate (**254**)<sup>[146]</sup>



5,6,7,8-tetrafluoronaphthalen-2-ol ( <b>286</b> ) [M 216.13]	1.00 eq	3.42 mmol	739 mg
trifluoromethanesulfonic anhydride [M 282.14; p 1.68]	1.30 eq	4.44 mmol	0.75 mL
pyridine [M 79.10]	1.50 eq	5.13 mmol	0.41 mL

To a solution of naphthol **286** (739 mg, 3.42 mmol, 1.00 eq) and pyridine (0.41 mL, 5.13 mmol, 1.50 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (34.0 mL) was added trifluoromethanesulfonic anhydride (0.75 mL, 4.44 mmol, 1.30 eq) at 0 °C and stirred for 2 h. A sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> solution (10.0 mL) was added and the layers were separated. The aq. layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x 10.0 mL) and the combined org. layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure and column chromatography on silica gel (*n*-pentane) gave triflate **254** (1.08 g, 3.11 mmol, 91%) as colourless oil.

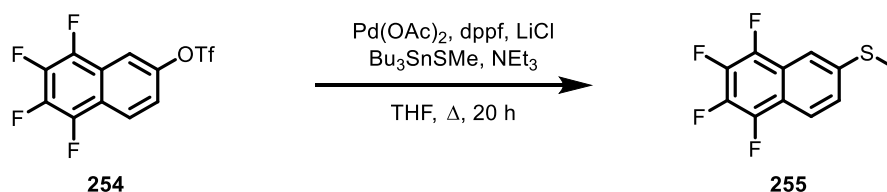
**TLC:**  $R_f = 0.20$  (*n*-pentane).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.19$  (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H,  $CH_{Ar}$ ), 7.97 (m<sub>c</sub>, 1H,  $CH_{Ar}$ ), 7.52 (dd,  $J = 9.4, 2.4$  Hz, 1H,  $CH_{Ar}$ ).

**<sup>19</sup>F-NMR:** (235 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -72.6$  ( $CF_3$ ),  $-148.0$  (m<sub>c</sub>, 2F,  $C_{Ar}F$ ),  $-154.7$  (m<sub>c</sub>,  $C_{Ar}F$ ),  $-155.7$  (m<sub>c</sub>,  $C_{Ar}F$ ).

The analytical data are in accordance with the literature.<sup>[146]</sup>

# 1,2,3,4-Tetrafluoro-6-thiomethyl-naphthalene (255)



naphthyl triflate <b>254</b> [M 348.19]	1.00 eq	0.144 mmol	50.0 mg
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ [M 224.51]	0.20 eq	0.029 mmol	6.6 mg
dppf [M 554.38]	0.40 eq	0.057 mmol	32.8 mg
lithium chloride [M 42.39]	2.10 eq	0.302 mmol	12.8 mg
$\text{Bu}_3\text{SnSMe}$ [M 337.15]	1.05 eq	0.151 mmol	51.0 mg
triethylamine [M 101.19; $\rho$ 0.72]	2.10 eq	0.302 mmol	40.0 $\mu\text{L}$

To previously evacuated  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (6.6 mg, 0.029 mmol, 20 mol%) and dppf (32.8 mg, 0.057 mmol, 40 mol%) and lithium chloride (12.8 mg, 0.302 mmol, 2.10 eq) was added THF (1.5 mL), naphthyl triflate **254** (50.0 mg, 0.144 mmol, 1.00 eq),  $\text{Bu}_3\text{SnSMe}$  (51.0 mg, 0.151 mmol, 1.05 eq) and triethylamine (40.0  $\mu\text{L}$ , 0.602 mmol, 2.10 eq). The reaction mixture was placed into a preheated oilbath (60 °C) and stirred for 20 h. After completion the mixture was washed with water (2.0 mL), the layers were separated. The aq. layer was extracted with MTBE (2x 5.0 mL). The combined org. layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent was evaporated under reduced pressure. Column chromatography on silica (*n*-pentane) gave thiomethyl naphthalene **255** (33.4 mg, 0.136 mmol, 95%) as colourless solid.

**TLC:**  $R_f = 0.42$  (*n*-pentane).

**m.p.:** 46-47 °C.

**$^1\text{H-NMR}$ :** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.93\text{--}7.88$  (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.68 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.47-7.44 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 2.61 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 143.4\text{--}142.3$  (m,  $\text{C}_{\text{ArF}}$ ), 141.5-140.3 (m,  $\text{C}_{\text{ArF}}$ ), 139.6-138.1 (m,  $\text{C}_{\text{ArF}}$ ), 139.8 ( $\text{C}_{\text{ArSCH}_3}$ ), 137.6-136.1 (m,  $\text{C}_{\text{ArF}}$ ), 126.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 120.4-120.3 (m,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 120.3-120.2 (m,  $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 117.2-117.0 (m,  $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 114.0-113.8 (m,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 15.3 ( $\text{SCH}_3$ ).

**<sup>19</sup>F-NMR:** (235 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -150.4 (m<sub>c</sub>, 1F, C<sub>Ar</sub>F), -151.6 (m<sub>c</sub>, C<sub>Ar</sub>F), -158.2 (m<sub>c</sub>, C<sub>Ar</sub>F), -160.8 (m<sub>c</sub>, C<sub>Ar</sub>F).

**IR (neat):** 2925 (w), 2853 (w), 1666 (m), 1601 (s), 1507 (m), 1482 (w), 1447 (m), 1411 (w), 1355 (s), 1320 (w), 1289 (w), 1248 (m), 1203 (w), 1137 (w), 1118 (w), 1083 (m), 1028 (s), 968 (m), 893 (m), 861 (w), 813 (s), 738 (m), 719 (w), 669 (m), 632 (w), 572 (m), 538 (m), 437 (m).

**HRMS (APCI-):** *m/z calc.* for C<sub>10</sub>H<sub>3</sub>F<sub>4</sub>S<sub>1</sub>: 230.9886 [M]<sup>-</sup>; found: 230.9896.

## Literaturverzeichnis

- [1] B. Kaboudin, F. Kazemi, M. Pirouz, A. Khoshkhoo, J.-y. Kato, T. Yokomatsu, *Synthesis* **2016**, 48, 3597–3602.
- [2] C. V. Maftei, E. Fodor, P. G. Jones, M. H. Franz, G. Kelter, H. Fiebig, I. Neda, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2202–2215.
- [3] A. Pace, P. Pierro, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 4337–4348.
- [4] D. Seebach, A. K. Beck, T. Mukopadhyay, E. Thomas, *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 1101–1133.
- [5] R. O. Bora, B. Dar, V. Pradhan, M. Farooqui, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2014**, 14, 355–369.
- [6] C. B. Vu, E. G. Corpuz, T. J. Merry, S. G. Pradeepan, C. Bartlett, R. S. Bohacek, M. C. Botfield, C. J. Eyermann, B. A. Lynch, I. A. MacNeil et al., *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 4088–4098.
- [7] E. Elzein, P. Ibrahim, D. O. Koltun, K. Rehder, K. D. Shenk, T. A. Marquart, B. Jiang, X. Li, R. Natero, Y. Li et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 6017–6021.
- [8] M. Carbone, Y. Li, C. Irace, E. Mollo, F. Castelluccio, A. Di Pascale, G. Cimino, R. Santamaria, Y.-W. Guo, M. Gavagnin, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2516–2519.
- [9] J. T. Brogan, S. L. Stoops, C. W. Lindsley, *ACS Chem. Neurosci.* **2012**, 3, 658–664.
- [10] a) J. Flippen, D. R. Gilardi, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1976**, 32, 951–953; b) R. Jin, M. Horning, M. L. Mayer, E. Gouaux, *Biochemistry* **2002**, 41, 15635–15643.
- [11] H.-Z. Zhang, S. Kasibhatla, J. Kuemmerle, W. Kemnitzer, K. Ollis-Mason, L. Qiu, C. Crogan-Grundy, B. Tseng, J. Drewe, S. X. Cai, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 5215–5223.
- [12] S. Fujii, K. Ohta, T. Goto, H. Kagechika, Y. Endo, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 344–350.
- [13] M. L. Boys, L. A. Schretzman, N. S. Chandrakumar, M. B. Tollefson, S. B. Mohler, V. L. Downs, T. D. Penning, M. A. Russell, J. A. Wendt, B. B. Chen et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 839–844.
- [14] H.-J. Lankau, K. Unverferth, C. Grunwald, H. Hartenhauer, K. Heinecke, K. Bernöster, R. Dost, U. Egerland, C. Rundfeldt, *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 873–879.
- [15] M. A. Weidner-Wells, T. C. Henninger, S. A. Fraga-Spano, C. M. Boggs, M. Matheis, D. M. Ritchie, D. C. Argentieri, M. P. Wachter, D. J. Hlasta, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 4307–4311.
- [16] J. Suzuki, D. Okamura, T. Gushikawa, K. Hirai, T. Ando, *J. Pestic. Sci.* **2011**, 36, 392–401.
- [17] R. L. N. Harris, J. L. Huppatz, *Aust. J. Chem.* **1977**, 30, 2225–2240.
- [18] L. J. Street, R. Baker, T. Book, C. O. Kneen, A. M. MacLeod, K. J. Merchant, G. A. Showell, J. Saunders, R. H. Herbert, S. B. Freedman et al., *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2690–2697.

- [19] S. Hirawat, E. M. Welch, G. L. Elfring, V. J. Northcutt, S. Paushkin, S. Hwang, E. M. Leonard, N. G. Almstead, W. Ju, S. W. Peltz et al., *J. Cli. Pharmacol.* **2007**, *47*, 430–444.
- [20] O. Francescangeli, V. Stanic, S. I. Torgova, A. Strigazzi, N. Scaramuzza, C. Ferrero, I. P. Dolbnya, T. M. Weiss, R. Berardi, L. Muccioli et al., *Adv. Funct. Mater.* **2009**, *19*, 2592–2600.
- [21] H. Gallardo, R. Cristiano, A. A. Vieira, R. A. W. Neves Filho, R. M. Srivastava, I. H. Bechtold, *Liq. Cryst.* **2008**, *35*, 857–863.
- [22] a) S. I. Torgova, T. A. Geivandova, O. Francescangeli, A. Strigazzi, *Pramana* **2003**, *61*, 239–248; b) G. Shanker, M. Prehm, M. Nagaraj, J. K. Vij, M. Weyland, A. Eremin, C. Tschierske, *ChemPhysChem* **2014**, *15*, 1323–1335; c) H. Gallardo, G. Conte, P. A. Tuzimoto, B. Behramand, F. Molin, J. Eccher, I. H. Bechtold, *Liq. Cryst.* **2012**, *39*, 1099–1111.
- [23] G. Shanker, M. Nagaraj, A. Kocot, J. K. Vij, M. Prehm, C. Tschierske, *Adv. Funct. Mater.* **2012**, *22*, 1671–1683.
- [24] D. R. dos Santos, Silva de Oliveira, A. G., R. L. Coelho, I. M. Begnini, R. Faverzani Magnago, L. da Silva, *ARKIVOC* **2008**, *17*, 157–166.
- [25] Q. Li, L.-S. Cui, C. Zhong, X.-D. Yuan, S.-C. Dong, Z.-Q. Jiang, L.-S. Liao, *Dyes Pigm.* **2014**, *101*, 142–149.
- [26] R. Agneeswari, V. Tamilavan, M. Ho Hyun, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2014**, *35*, 513–517.
- [27] L. B. Clapp, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1976**, *20*, 65–116.
- [28] J. K. Augustine, V. Akabote, S. G. Hegde, P. Alagarsamy, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5640–5643.
- [29] S. L. Ioffe, *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis : Novel Strategies in Synthesis*, Wiley: Hoboken, **2008**.
- [30] E. W. Colvin, A. K. Beck, B. Bastani, D. Seebach, Y. Kai, J. D. Dunitz, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 697–710.
- [31] a) A. Hantzsch, O. W. Schultze, *Chem. Ber.* **1896**, *29*, 699–703; b) M. Konowalow, *Chem. Ber.* **1896**, *29*, 2193–2198.
- [32] S. E. Denmark, A. Thorarensen, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 137–166.
- [33] S. G. Zlotin, A. M. Churakov, O. A. Luk'yanov, N. N. Makhova, A. Y. Sukhorukov, V. A. Tartakovsky, *Mendeleev Commun.* **2015**, *25*, 399–409.
- [34] A. A. Tabolin, A. Y. Sukhorukov, S. L. Ioffe, A. D. Dilman, *Synthesis* **2017**, *49*, 3255–3268.
- [35] a) R. Ballini, G. Bosica, D. Fiorini, A. Palmieri, M. Petrini, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 933–971; b) Luzzio, Frederick, A., *Tetrahedron* **2001**, *57*, 915–945; c) A. Noble, J. C. Anderson, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 2887–2939.
- [36] a) A. Y. Sukhorukov, A. A. Sukhanova, S. G. Zlotin, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 6191–6281; b) R. Ballini, S. Gabrielli, A. Palmieri, M. Petrini, *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 1482–1506; c) R. Ballini, M. Petrini, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2371–2402.



- [37] H. Takayama, *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 2575–2578.
- [38] a) O. Mitsunobu, N. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2295–2296; b) J. R. Falck, J. Yu, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6723–6726.
- [39] J. H. Boyer, T. Manimaran, V. T. Ramakrishnan, *J. Chem. Soc. PERKIN TRANS. 1* **1987**, 2163–2170.
- [40] F.-A. Kang, C.-L. Yin, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13155–13166.
- [41] a) D. Vichard, T. Boubaker, F. Terrier, M.-J. Pouet, J. M. Dust, E. Buncel, *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1617–1623; b) M. A. Bastrakov, A. M. Starosotnikov, V. V. Kachala, I. L. Dalingier, S. A. Shevelev, *Chem. Heterocycl. Comp.* **2015**, *51*, 496–499.
- [42] S. E. Denmark, Y.-C. Moon, C. J. Cramer, M. S. Dappen, C.B.W. Senanayake, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7373–7392.
- [43] D. Amantini, F. Fringuelli, F. Pizzo, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7238–7243.
- [44] O. V. Fedorov, V. V. Levin, A. D. Volodin, M. I. Struchkova, A. A. Korlyukov, A. D. Dilman, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3639–3642.
- [45] A. A. Mikhaylov, A. D. Dilman, R. A. Novikov, Y. A. Khoroshutina, M. I. Struchkova, D. E. Arkhipov, Y. V. Nelyubina, A. A. Tabolin, S. L. Ioffe, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 11–14.
- [46] H. Jiang, P. Elsner, K. L. Jensen, A. Falcicchio, V. Marcos, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6844–6848.
- [47] C. D. Schmidt, J. Kaschel, T. F. Schneider, D. Kratzert, D. Stalke, D. B. Werz, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6098–6101.
- [48] A. V. Chemagin, N. V. Yashin, Y. K. Grishin, T. S. Kuznetsova, N. S. Zefirov, *Synthesis* **2010**, *2*, 259–266.
- [49] N. V. Yashin, E. B. Averina, S. M. Gerdov, T. S. Kuznetsova, N. S. Zefirov, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8241–8244.
- [50] a) O. Lifchits, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2809–2812; b) A. B. Charette, R. P. Wurz, T. Ollevier, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4468–4484.
- [51] R. Zhou, C. Duan, C. Yang, Z. He, *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 1183–1189.
- [52] a) C.-Y. Zhu, X.-M. Deng, X.-L. Sun, J.-C. Zheng, Y. Tang, *Chem. Commun.* **2008**, *118*, 738–740; b) J. An, L.-Q. Lu, Q.-Q. Yang, T. Wang, W.-J. Xiao, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 542–545.
- [53] M. J. Raihan, V. Kavala, P. M. Habib, Q.-Z. Guan, C.-W. Kuo, C.-F. Yao, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 424–434.
- [54] J. F. Klebe, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3399–3400.
- [55] A. D. Dilman, I. M. Lyapkalo, S. L. Ioffe, Y. A. Strelenko, V. A. Tartakovsky, *Russ. Chem. Bull.* **2000**, *49*, 874–878.
- [56] P. Nikodemiak, U. Koert, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1708–1716.

- [57] T. Mukaiyama, A. Ishida, *Chem. Lett.* **1975**, 4, 1201–1202.
- [58] T. Ooi, K. Doda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2054–2055.
- [59] Z. Li, C. Alameda-Angulo, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **2011**, 67, 9844–9852.
- [60] a) T. Mukaiyama, A. Ishida, *Chem. Lett.* **1975**, 4, 1201–1202; b) S. P. Brown, N. C. Goodwin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1192–1194.
- [61] R. M. Paton, D. G. Hamilton, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5141–5142.
- [62] G. Hilt, J. Treutwein, *Chem. Commun.* **2009**, 1395–1397.
- [63] R. Neidlein, L. Sheng, *Synth. Commun.* **1995**, 25.
- [64] P. Marcé, J. Lynch, A. J. Blacker, J. M. J. Williams, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 1013–1016.
- [65] S. Minakata, S. Okumura, T. Nagamachi, Y. Takeda, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2966–2969.
- [66] R. Ballini, E. Marcantoni, M. Petrini, *Tetrahedron* **1992**, 33, 4835–4838.
- [67] I. Pibiri, L. Lentini, R. Melfi, G. Gallucci, A. Pace, A. Spinello, G. Barone, A. Di Leonardo, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 101, 236–244.
- [68] O. Altintas, M. Glassner, C. Rodriguez-Emmenegger, A. Welle, V. Trouillet, C. Barner-Kowollik, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 5777–5783.
- [69] N. A. Bokach, S. L. Ioffe, F. M. Dolgushin, M. Y. Antipin, V. A. Tartakovskii, V. Y. Kukushkin, *Inorg. Chem. Commun.* **2009**, 12, 173–176.
- [70] G. Wittig, A. Krebs, *Chem. Ber.* **1961**, 94, 3260–3275.
- [71] H. Meier, Petersen, Hermann, Kolshorn, Heinz, *Chem. Ber.* **1980**, 113, 2398–2409.
- [72] a) Richard B. Turner, A. D. Jarrett, P. Goebel, and Barbara J. Mallon, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 790–792; b) S. W. Benson, *Thermochemical Kinetics*, Wiley: Hoboken, **1976**.
- [73] A. T. Blomquist, L. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 2153–2154.
- [74] G. Wittig, H.-L. Dorsch, *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 711, 46–54.
- [75] J. C. Jewett, C. R. Bertozzi, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, p. 1272.
- [76] R. Ni, N. Mitsuda, T. Kashiwagi, K. Igawa, K. Tomooka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 1190–1194.
- [77] E. G. Burke, B. Gold, T. T. Hoang, R. T. Raines, J. M. Schomaker, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 8029–8037.
- [78] J. Dommerholt, S. Schmidt, R. Temming, L. J. A. Hendriks, F. P. J. T. Rutjes, J. C. M. van Hest, D. J. Lefeber, P. Friedl, F. L. van Delft, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9422–9425.
- [79] N. E. Mbua, J. Guo, M. A. Wolfert, R. Steet, G.-J. Boons, *ChemBioChem* **2011**, 12, 1912–1921.
- [80] J. M. Baskin, J. A. Prescher, S. T. Laughlin, N. J. Agard, P. V. Chang, I. A. Miller, A. Lo, J. A. Codelli, C. R. Bertozzi, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2007**, 104, 16793–16797.
- [81] B. Gold, G. B. Dudley, I. V. Alabugin, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 1558–1569.
- [82] F. J. Meyer zu Heringdorf, M. C. Reuter, R. M. Tromp, *Nature* **2001**, 412, 517–520.

- [83] G. Kresse, J. Furthmüller, *Comput. Mat. Sci.* **1996**, 6, 15–50.
- [84] R. E. Schlier, H. E. Farnsworth, *J. Chem. Phys.* **1959**, 30, 917–926.
- [85] C. B. Duke, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1237–1259.
- [86] J.-H. Cho, L. Kleinman, *Phys. Rev. B* **2003**, 68, p. 195413.
- [87] R. Konecny, D. J. Doren, *J. Phys. Chem. B* **1997**, 101, p. 10983.
- [88] S.-H. Lee, M.-H. Kang, *Phys. Rev. B* **1998**, 58, 4903–4908.
- [89] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 797–869.
- [90] H. Liu, R. J. Hamers, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7593–7594.
- [91] J. Pecher, C. Schober, R. Tonner, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 5459–5466.
- [92] J. Pecher, G. Mette, M. Dürr, R. Tonner, *ChemPhysChem* **2017**, 18, 357–365.
- [93] L. Pecher, S. Laref, M. Raupach, R. Tonner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 15150–15154.
- [94] M. Reutzel, G. Mette, P. Stromberger, U. Koert, M. Dürr, U. Höfer, *J. Phys. Chem. C* **2015**, 119, 6018–6023.
- [95] G. Mette, M. Reutzel, R. Bartholomäus, S. Laref, R. Tonner, M. Dürr, U. Koert, U. Höfer, *ChemPhysChem* **2014**, 15, 3725–3728.
- [96] G. Mette, M. Dürr, R. Bartholomäus, U. Koert, U. Höfer, *Chem. Phys. Lett.* **2013**, 556, 70–76.
- [97] L. Pecher, R. Tonner, *Theor. Chem. Acc.* **2018**, 137, p. 48.
- [98] M. Reutzel, N. Münster, M. A. Lipponer, C. Länger, U. Höfer, U. Koert, M. Dürr, *J. Phys. Chem. C* **2016**, 120, 26284–26289.
- [99] N. Münster, P. Nikodemiak, U. Koert, *Org. Lett.* **2016**, 18, 4296–4299.
- [100] C. Länger, J. Heep, P. Nikodemiak, T. Bohamud, P. Kirsten, U. Höfer, U. Koert, M. Dürr, *J. Phys.: Condens. Matter* **2019**, 31, p. 34001.
- [101] P. Nikodemiak, *Beiträge zur Chemie von Cyclooctinen und erste Untersuchungen zum Aufbau von Multilagen*, Philipps-Universität Marburg, **2015**.
- [102] N. Münster, *Beiträge zur Chemie funktionalisierter  $\alpha$ -Bromsulfone, Cyclooctine und Diazaacene*, Philipps-Universität Marburg, **2015**.
- [103] C. Li, A. S. Peters, E. L. Meredith, G. W. Allman, P. B. Savage, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2961–2962.
- [104] C. Länger, *Untersuchung der Adsorption organischer Moleküle auf Si(001) sowie ioneninduzierter Desorptionsphänomene auf H/Si(001) mittels XPS und STM*, Justus-Liebig Universität Gießen, **2018**.
- [105] Marcel Reutzel, Marcus Lipponer, Michael Dürr, and Ulrich Höfer, *J. Phys. Chem. Lett.* **2015**, 6, 3971–3975.
- [106] K. Watanabe, Y. Andou, Y. Shirai, H. Nishida, *Chem. Lett.* **2010**, 39, 698–699.
- [107] M. Majewski, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4057–4060.

- 
- [108] M. N. Ganivada, V. Rao N, H. Dinda, P. Kumar, J. das Sarma, R. Shunmugam, *Macromolecules* **2014**, *47*, 2703–2711.
- [109] A. Tsumura, H. Koezuka, T. Ando, *Appl. Phys. Lett.* **1986**, *49*, 1210–1212.
- [110] C. W. Tang, *Appl. Phys. Lett.* **1986**, *48*, 183–185.
- [111] C. W. Tang, S. A. VanSlyke, *Appl. Phys. Lett.* **1987**, *51*, 913–915.
- [112] a) W. P. Su, J. R. Schrieffer, A. J. Heeger, *Phys. Rev. Lett.* **1979**, *42*, 1698–1701; b) A. J. Heeger, S. Kivelson, J. R. Schrieffer, W. P. Su, *Rev. Mod. Phys.* **1988**, *60*, 781–850; c) H. E. Katz, Z. Bao, S. L. Gilat, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 359–369.
- [113] V. Coropceanu, J. Cornil, da Silva Filho, D. A., Y. Olivier, R. Silbey, J.-L. Brédas, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 926–952.
- [114] a) R. B. Campbell, J. M. Robertson, J. Trotter, *Acta Cryst.* **1961**, *14*, 705–711; b) R. B. Campbell, J. M. Robertson, J. Trotter, *Acta Cryst.* **1962**, *15*, 289–290.
- [115] a) E. Venuti, R. G. Della Valle, A. Brillante, M. Masino, A. Girlando, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2128–2129; b) C. C. Mattheus, G. A. de Wijs, R. A. de Groot, T. T. M. Palstra, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6323–6330.
- [116] T. Siegrist, C. Kloc, J. H. Schön, B. Batlogg, R. C. Haddon, S. Berg, G. A. Thomas, *Angew. Chem.* **2001**, *40*, 1732–1736.
- [117] D. Holmes, S. Kumaraswamy, A. J. Matzger, K. P. C. Vollhardt, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3399–3412.
- [118] C. Goldmann, S. Haas, C. Krellner, K. P. Pernstich, D. J. Gundlach, B. Batlogg, *J. Appl. Phys.* **2004**, *96*, 2080–2086.
- [119] O. D. Jurchescu, J. Baas, T. T. M. Palstra, *Appl. Phys. Lett.* **2004**, *84*, 3061–3063.
- [120] a) A. Gavezzotti, G. R. Desiraju, *Acta Cryst.* **1988**, *B44*, 427–434; b) G. R. Desiraju, A. Gavezzotti, *Acta Cryst.* **1989**, *B45*, 473–482.
- [121] S. K. Park, T. N. Jackson, J. E. Anthony, D. A. Mourey, *Appl. Phys. Lett.* **2007**, *91*, 063514.
- [122] Y.-F. Lim, Y. Shu, S. R. Parkin, J. E. Anthony, G. G. Malliaras, *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 3049–3056.
- [123] a) A. Müller, W. Richter, L. Kador, *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *241*, 547–554; b) M. Bauer, L. Kador, *Chem. Phys. Lett.* **2005**, *407*, 450–453.
- [124] W. Ried, F. Anthöfer, *Angew. Chem.* **1953**, *65*, p. 601.
- [125] V. Bruckner, A. Karczag, K. Kórmendy, M. Meszaros, J. Tomasz, *Tetrahedron Lett.* **1960**, *1*, 5–6.
- [126] J. Netka, S. L. Crump, B. Rickborn, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1189–1199.
- [127] W. J. Bailey, M. Madoff, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5603–5604.

- [128] I. Kaur, W. Jia, R. P. Kopreski, S. Selvarasah, M. R. Dokmeci, C. Pramanik, N. E. McGruer, G. P. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16247–16286.
- [129] Y. Li, Y. Wu, P. Liu, Z. Prostran, S. Gardner, B. S. Ong, *Chem. Mater.* **2007**, *19*, 418–4223.
- [130] Y. Sakamoto, T. Suzuki, M. Kobayashi, Y. Gao, Y. Fukai, Y. Inoue, F. Sato, S. Tokito, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8138–8140.
- [131] U. H. F. Bunz, J. U. Engelhart, B. D. Lindner, M. Schaffroth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3810–3821.
- [132] F. Kummer, H. Zimmermann, *Ber. Bunsen-Ges.* **1967**, *71*, 1119–1125.
- [133] O. Tverskoy, F. Rominger, A. Peters, H.-J. Himmel, U. H. F. Bunz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3557–3560.
- [134] H.-Y. Chen, I. Chao, *ChemPhysChem* **2006**, *7*, 2003–2007.
- [135] J. Schwaben, N. Münster, M. Klues, T. Breuer, P. Hofmann, K. Harms, G. Witte, U. Koert, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13758–13771.
- [136] T. Yamamoto, K. Takimiya, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2224–2225.
- [137] K. Niimi, M. J. Kang, E. Miyazaki, I. Osaka, K. Takimiya, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3430–3433.
- [138] M. Saito, I. Osaka, E. Miyazaki, K. Takimiya, H. Kuwabara, M. Ikeda, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 285–288.
- [139] M. Sawamoto, M. J. Kang, E. Miyazaki, H. Sugino, I. Osaka, K. Takimiya, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2016**, *8*, 3810–3824.
- [140] Y. Kimura, T. Nagase, T. Kobayashi, A. Hamaguchi, Y. Ikeda, T. Shiro, K. Takimiya, H. Naito, *Adv. Mater.* **2015**, *27*, 727–732.
- [141] H. G. Lee, P. J. Milner, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5602–5605.
- [142] K. Ono, J. Hashizume, H. Yamaguchi, M. Tomura, J.-i. Nishida, Y. Yamashita, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4326–4329.
- [143] G. A. Suner, P. M. Deyá, J. M. Saá, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1467–1471.
- [144] P. L. Coe, R. Stephens, J. C. Tatlow, *J. Chem. Soc.* **1962**, *0*, 3227–3231.
- [145] F. H. Köhler, *Chemie in unserer Zeit* **1977**, *6*, 190–196.
- [146] J. Mohr, M. Durmaz, E. Irran, M. Oestreich, *Organometallics* **2014**, *33*, 1108–1111.
- [147] a) M. M. Ahire, M. B. Thoke, S. B. Mhaske, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 848–851; b) X. Yang, G. C. Tsui, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1179–1182.
- [148] A. I. Konovalov, E. O. Gorbacheva, F. M. Miloserdov, V. V. Grushin, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 13527–13530.
- [149] D. A. Watson, M. Su, G. Teverovskiy, Y. Zhang, J. García-Fortanet, T. Kinzel, S. L. Buchwald, *Science* **2009**, *325*, 1661–1664.
- [150] P. Tang, W. Wang, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11482–11484.

- 
- [151] Y. Imazaki, E. Shirakawa, R. Ueno, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14760–14763.
- [152] A. L. S. Thompson, G. W. Kabalka, M. R. Akula, J. W. Huffman, *Synthesis* **2005**, *4*, 547–550.
- [153] X. Shen, A. M. Hyde, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14076–14078.
- [154] M. F. Semmelhack, A. Chlenov, *Topics Organomet. Chem.* **2004**, *7*, 43–69.
- [155] C. A. Busacca, B. Qu, N. Gret, K. R. Fandrick, A. K. Saha, M. Marsini, D. Reeves, N. Haddad, M. Eriksson, J.-P. Wu et al., *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1455–1463.
- [156] B. V. Lebedev, I. B. Rabinovich, V. I. Milov, V. Y. Lityagov, *J. Chem. Thermodynamics* **1978**, *10*, 321–329.
- [157] G. Köbrich, H. Trapp, *Chem. Ber.* **1965**, *99*, 680–688.
- [158] G. M. Brooke, B. S. Furniss, *J. Chem. Soc.* **1967**, 869–873.
- [159] H. Gilman, T. Soddy, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1715–1716.
- [160] M. Schlosser, L. Guio, F. Leroux, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3822–3823.
- [161] A. Maercker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 972–989.
- [162] A. Unsinn, C. J. Rohbogner, P. Knochel, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1553–1560.
- [163] Y. Zhang, J. R. G. Evans, S. Yang, *J. Chem. Eng. Data* **2011**, *56*, 328–337.
- [164] B. R. Giri, J. M. Roscoe, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 8001–8010.
- [165] E. J. Corey, D. Seebach, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4097–4099.
- [166] W. T. Borden, E. R. Davidson, N. H. Andersen, A. D. Denniston, N. D. Epiotis, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1604–1605.
- [167] D. A. Shirley, B. J. Reeves, *J. Organomet. Chem.* **1969**, *16*, 1–6.
- [168] F. Mongin, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1559–1562.
- [169] G. Katsoulos, S. Takagishi, M. Schlosser, *Synlett* **1991**, 731–732.
- [170] D. del Mazza, M. G. Reinecke, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5799–5806.
- [171] G. D. Allred, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2747–2749.
- [172] A. A. Mikhaylov, R. A. Novikov, Y. A. Khomutova, D. E. Arkhipov, A. A. Korlyukov, A. A. Tabolin, Y. V. Tomilov, S. L. Ioffe, *Synlett* **2014**, *25*, 2275–2280.
- [173] J. E. Wilson, A. D. Casarez, MacMillan, David W C, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11332–11334.
- [174] H. Hu, Y. Huang, Y. Guo, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *133*, 108–114.
- [175] J. Bourguignon, G. Le Nard, G. Queguiner, *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 2354–2361.
- [176] J. Kwiatkowski, Y. Lu, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9313–9316.
- [177] M. L. McIntosh, M. R. Naffziger, B. O. Ashburn, L. N. Zakharov, R. G. Carter, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9204–9213.
- [178] K. J. Basham, V. R. Bhonde, C. Kieffer, Mack, James B C, M. Hess, B. E. Welm, R. E. Looper, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2473–2476.

- [179] L. Huang, W. D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8892–8895.
- [180] R. M. de Figueiredo, S. Thoret, C. Huet, J. Dubois, *Synthesis* **2007**, *4*, 529–540.
- [181] K. L. Kirk, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4381–4383.
- [182] a) G. L. Cantrell, R. Filler, *J. Fluorine Chem.* **1985**, *29*, 417–424; b) D. D. Callander, P. L. Coe, J. C. Tatlow, A. J. Uff, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 25–36.
- [183] D. H. R. Barton, D. Crich, A. Löbberding, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2329–2338.
- [184] M. T. Olsen, D. L. Gray, T. B. Rauchfuss, L. D. Gioia, G. Zampella, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, p. 6554.
- [185] R. M. Siddique, J. M. Winfield, *Can. J. Chem.* **1989**, *89*, 1780–1784.